



Les adénocarcinomes à cellules indépendantes : une entité particulière au sein des cancers gastriques ?

Thibault Voron

► To cite this version:

Thibault Voron. Les adénocarcinomes à cellules indépendantes : une entité particulière au sein des cancers gastriques ?. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01132575

HAL Id: dumas-01132575

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01132575>

Submitted on 20 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives| 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2014

N° 174

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Les adénocarcinomes à cellules indépendantes : une entité
particulière au sein des cancers gastriques ?

Présentée et soutenue publiquement
le 22 octobre 2014

Par

Voron, Thibault

Né le 20 février 1984 à Paris

Dirigée par M. Le Professeur Paye, François

Jury :

Mme Le Professeur Berger, Anne Président

M. Le Professeur Mariette, Christophe

M. Le Professeur Taieb, Julien

M. Le Professeur Zinzindohoue, Franck



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

A Sophie, ma future femme

A Bernard, Chantal, Jean-Baptiste et Gauthier...

REMERCIEMENTS

A mon Président de Thèse,

Madame le Professeur Anne BERGER

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Votre dynamisme et votre enthousiasme pour la chirurgie digestive ainsi que votre disponibilité pour les malades sont un exemple. C'est avec une immense joie que je reviens travailler dans votre service qui a vu mes tous premiers pas d'externe mais aussi d'interne ! Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A mon Directeur de Thèse,

Monsieur le Professeur François PAYE

Je vous remercie de m'avoir proposé un si beau projet, devenu au fil du temps mon sujet de thèse, et de m'avoir encadré dans la réalisation de celle-ci avec l'enthousiasme, l'efficacité et la rigueur qui vous caractérisent. Ce travail à vos côtés a été un réel plaisir, et j'espère collaborer de nouveau avec vous très prochainement. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

A Messieurs les Membres du Jury,

Monsieur le Professeur Christophe MARIETTE

Je vous suis infiniment reconnaissant d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. L'orientation et les résultats de ce travail n'auraient pas été les mêmes sans vos remarques constructives depuis maintenant deux ans ! J'espère que ce projet commun n'est que le premier d'une grande, belle et longue série... Veuillez trouver ici l'expression de mon admiration pour votre dynamisme et votre force de travail ainsi que la marque de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Julien TAIEB

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail et d'y apporter votre point de vue non chirurgical. Merci d'avoir guidé, avec bienveillance, mes premiers pas dans la recherche translationnelle et de poursuivre avec moi cette aventure. Je suis honoré de faire partie de votre équipe de recherche et de pouvoir profiter de vos conseils et de votre expérience. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Franck ZINZINDOHOUE

Je vous remercie d'avoir accepté sans hésitation de juger ce travail. Votre participation à cette thèse était pour moi une évidence. Je vous remercie de m'avoir fait confiance si tôt au cours de mon internat et de m'avoir conseillé durant ces années. Voyez dans ce travail mes remerciements pour tout ce que je n'aurais pas pu réussir sans votre aide.

A mes Maîtres d'Internat, qui m'ont accueilli dans leur service et encadré dans ma formation durant ces cinq années d'internat. J'espère que je saurai être digne de votre enseignement.

A Monsieur le Professeur Houry,

A Monsieur le Professeur Chevallier,

A Monsieur le Professeur Valleur,

A Monsieur le Professeur Pocard,

A Monsieur le Professeur Castaing,

A Monsieur le Professeur Adam,

A Monsieur le Professeur Azoulay,

A Monsieur le Professeur Penna,

A Monsieur le Professeur Benoist,

A Monsieur le Professeur Tiret,

A Monsieur le Professeur Parc,

A Monsieur le Professeur Balladur,

A Monsieur le Professeur Laurent,

A Monsieur le Professeur Compagnon,

A Monsieur le Professeur Hannoun,

A Monsieur le Professeur Vaillant,

A Monsieur le Professeur Karoui

A Monsieur le Professeur Siksik,

A Monsieur le Professeur Sarfati,

A Monsieur le Professeur Cattan,

Un grand MERCI **aux Praticiens Hospitaliers et Chefs de Clinique** qui m'ont accompagné jour après jour au lit du malade et qui ont su me transmettre leur amour pour la chirurgie digestive.

Merci aux Docteurs Axel Ricci, Frédéric Beurrier, Thomas Bonnaventure, Roberto Pédicone, Karine Pautrat, Bénédicte Lafarge, Réa Lo Dico, Eric Vibert, Oriana Ciacio, Gabriella Pittau, Emilie Grégoire, Luana Ricca, Benoit Lambert, Bruno Costaglioli, Laure Kerger, Julie Agostini, Sophie Pitel, Magali Lefrançois, Séverine Noullet, Périne Goyer (2 fois merci !), Matthieu Girodet, Chady Salloum, Rim Chérif, Gilles Manceau, Arnaud Saget (pour ces premiers prélèvements et ces back tables mémorables), Antoine Soprani, Anne-Sophie Gizard, Léonor Benhaim, Mircea Chirica et Nicolas Munoz-Bongrand

A mes collègues d'internat, devenus confrères et amis...

Cet internat n'aurait pas été le même sans vous. Merci de votre aide et des bons moments passés ensemble.

Merci notamment à Matthieu Bruzzi, Roberto Arienzo, Martino Guenzi, Aurélien Beaugerie, Sarah Vieillefosse, Marion Joubert, Marcel Auguste, François Cauchy, Sofia De La Serna, Marc-Antoine Allard, Ricardo Memeo, Alix Defline, Morgan Anyla, Jonathan Catry, Mathilde Couturier, Camille Tilly, Thierry Bensignor, Daniel Pietrasz, Jeremy Rouet, Etienne Lardiet, Cristiana Cordun, Antoine Mariani, Adeline Aimé, Alina Parvanescu et Benjamin Abastado.

A mes amis de faculté qui ont réussi à garder le contact malgré mes absences répétées, Edouard Siméon, Florence Pontnau, Eric Magalhaes, Camille Lahmy, Christophe et Marion Panthier, Marine Bompaire, Olivier Roux, Guillaume Vandermeer et Axel Siben.

A tous les membres de l'équipe 10 de l'unité INSERM U970 du PARCC de l'HEGP,

et plus particulièrement à Magali Terme, Elie Marcheteau et Mevyn Nizard,

pour votre accueil, votre bonne humeur et votre aide durant cette année de Master 2.

Je suis très heureux de vous retrouver l'année prochaine pour débiter cette "autre thèse" !

Aux patients qui ont fait confiance à l'étudiant que j'étais.

A Julien et Céline Bechkri, ainsi qu'à leur petit **Louis**,

Je suis heureux de vous compter parmi mes amis les plus proches.

A ma belle famille, Joëlle, Ramon, Diane, Xavier et la petite Julia,

Pour leur affection et leur gentillesse.

A mes parents adorés, Chantal et Bernard,

Sans qui rien de tout ceci n'aurait été possible...

Merci pour votre soutien indéfectible et votre amour.

A mes frères, Jean-Baptiste et Gauthier,

Qui me supportent, dans les deux sens du terme, depuis 30 et 23 ans !

Merci pour cette belle complicité qui nous rapproche et pour me rappeler qu'il n'y a pas que la médecine dans la vie... y a l'informatique aussi !

A Sophie,

Tu es mon ancre, mon repère.

Merci de supporter mes retours tardifs de l'hôpital ou du labo et mes discussions sans fin sur mes projets de recherche.

Merci pour ton soutien sans faille, ta douceur, ta sagesse et ta patience malgré mon caractère.

Merci pour tout ce que tu m'apportes chaque jour...

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	8
TABLE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES ANNEXES	11
ABREVIATIONS.....	12
 INTRODUCTION	 13
1. - Epidémiologie.....	13
1.1. - <i>Epidémiologie actuelle</i>	13
1.2. - <i>Evolution au cours du temps</i>	14
2. - Facteurs de risque.....	16
2.1. - <i>Infection par Helicobacter Pylori</i>	16
2.2. - <i>Facteurs environnementaux</i>	17
2.2.a. - Facteurs alimentaires	17
2.2.b. - Tabac et alcool	18
2.3. - <i>Facteurs génétiques</i>	18
2.3.a. - Cancer gastrique familial diffus.....	18
2.3.b. - Autres facteurs génétiques.....	18
2.4. - <i>Conditions précancéreuses</i>	19
2.4.a. - Gastrite chronique atrophique et maladie de Biermer	19
2.4.b. - Achlorhydrie iatrogène.....	19
2.4.c. - Maladie de Ménétrier	19
2.4.d. - Antécédent de gastrectomie partielle	19
3. - Présentation clinique et bilan diagnostique.....	20
3.1. - <i>Présentation clinique</i>	20
3.2. - <i>Bilan diagnostique</i>	21
3.2.a. - Diagnostic positif	21
3.2.b. - Bilan d'extension préopératoire	21
4. - Modalités thérapeutiques.....	23
4.1. - <i>Traitement chirurgical</i>	23
4.1.a. - Gastrectomie totale.....	23
4.1.b. - Gastrectomie des 4/5ème.....	27
4.1.c. - Type de curage ganglionnaire	27
4.2. - <i>Traitements péri-opératoires</i>	30
4.2.a. - Radio-chimiothérapie postopératoire.....	30
4.2.b. - Chimiothérapie péri-opératoire.....	30
5. - Anatomopathologie.....	31
5.1. - <i>Classification de Lauren</i>	31
5.2. - <i>Classification OMS</i>	31
5.3. - <i>Classification TNM</i>	32
6. - Facteurs pronostiques	33
 OBJECTIFS DE L'ETUDE	 34

PATIENTS ET METHODE	35
1. - Patients	35
2. - Bilan préopératoire	35
3. - Traitement péri-opératoire	37
4. - Procédures chirurgicales	38
5. - Analyse anatomopathologique	39
6. - Suivi postopératoire	39
7. - Analyses statistiques	40
RESULTATS.....	41
1. - Caractéristiques démographiques des patients	41
2. - Prise en charge chirurgicale et résultats postopératoires	42
3. - Analyse histologique.....	44
4. - Comparaison des groupes ADCI et non-ADCI.....	46
5. - Analyse multivariée des facteurs pronostiques indépendants de survie globale.....	48
6. - Facteurs pronostiques distincts des tumeurs ADCI et non-ADCI	49
DISCUSSION	51
CONCLUSION	57
REFERENCES	58
 ANNEXES	 63
SERMENT D'HIPPOCRATE	73

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 - Evolution de la mortalité par cancer de l'estomac	14
FIGURE 2 - Evaluation dans le temps de l'incidence du cancer de l'estomac en France	15
FIGURE 3 - Taux de survie globale à 5 ans entre 1999 et 2007 en Europe	15
FIGURE 4 - Reconstruction de type Billroth II après gastrectomie partielle	20
FIGURE 5 - Anatomie de l'estomac.....	24
FIGURE 6 - Libération de la grande courbure gastrique	25
FIGURE 7 - Libération du premier duodénum.....	25
FIGURE 8 - Libération de la petite courbure gastrique	26
FIGURE 9 - Rétablissement de la continuité digestive après gastrectomie totale.....	26
FIGURE 10 - Localisation des relais ganglionnaires péri-gastriques	28
FIGURE 11 - Localisation des relais ganglionnaires N2 et N3.....	29
FIGURE 12 - Survie des patients porteurs d'une tumeur gastrique ADCl ou non-ADCl.....	45

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 - Distribution anatomique des relais ganglionnaires selon la classification JRSGC.	28
TABLEAU 2 - Caractéristiques préopératoires des patients analysés	42
TABLEAU 3 - Facteurs pronostiques de survie globale per et postopératoire en analyse univariée.....	43
TABLEAU 4 - Facteurs pronostiques histologiques de survie globale en analyse univariée	44
TABLEAU 5 - Répartition des facteurs pronostiques entre le groupe ADCI et non-ADCI	47
TABLEAU 6 - Analyse multivariée des facteurs pronostiques indépendants de survie globale..	48
TABLEAU 7 - Analyse multivariée des facteurs pronostiques indépendants propres au sous-groupe ADCI et non ADCI	50

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 - Classification anatomopathologique UICC TNM 2009 - 7 ^e édition.....	63
ANNEXE 2 - Liste des services de chirurgie viscérale participant à l'étude ADCI.....	64
ANNEXE 3 - Formulaire de l'étude ADCI du groupe FREGAT - FRENCH	66
ANNEXE 4 - Classification des complications postopératoires selon Dindo et Clavien.....	72

ABRÉVIATIONS

ADCI : Adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes

ASA: American Society of Anesthesiology

FREGAT: FRench Eso-GAstric Tumours

FRENCH: Fédération de Recherche EN CHirurgie

HNPP: Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

Hp: Helicobacter Pylori

IARC: International Agency for Research on Cancer

IMC: Indice de Masse Corporelle

JRSGC: Japanese Research Society for Gastric Cancer

Non-ADCI: Adénocarcinome non à cellules indépendantes

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PAF: Polypose Adénomateuse Familiale

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

RCP: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

TNCD: Thésaurus National de Cancérologie Digestive

TNM: Tumor Node Metastasis

INTRODUCTION

1. Epidémiologie du cancer de l'estomac:

1.1. Epidémiologie actuelle:

Malgré une importante diminution de son incidence, le cancer de l'estomac reste un problème majeur de santé publique dans le monde, avec 988 000 nouveaux cas recensés en 2008, soit 7,8% des nouveaux cas de cancers décrits. Durant cette même année, 736 000 patients sont décédés d'un cancer gastrique, soit 9,7% des décès par cancer. Le cancer de l'estomac représente ainsi le quatrième cancer le plus fréquent dans le monde, après les cancers du poumon, du sein et les cancers colorectaux, et la deuxième cause de mortalité par cancer, après le cancer du poumon¹.

Cependant il existe de grandes disparités à travers le monde, puisque le cancer de l'estomac représente la première localisation cancéreuse dans différents pays asiatiques (Corée du Sud, Japon), avec une incidence standardisée par l'âge de 30 nouveaux cas pour 100 000 habitants/an, alors que cette incidence est bien moindre aux Etats-Unis (4 cas pour 100 000 habitants/ an) et en Europe (9.4 cas pour 100 000 habitants/an), où le cancer de l'estomac n'est que le huitième cancer le plus fréquent.

De même, le taux de mortalité par cancer de l'estomac varie à travers le monde, de façon similaire à l'incidence. Ce taux est le plus élevé en Asie de l'Est (30,7 et 11,3 décès pour 100 000 habitants/an en Corée du Sud respectivement chez les hommes et chez les femmes) et le plus faible aux Etats-Unis (3,2 et 1,6 décès pour 100 000 habitants/ans respectivement chez les hommes et chez les femmes)².

En France, le cancer de l'estomac représente la quatrième cause de cancer digestif avec 6 440 nouveaux cas diagnostiqué et 4 756 décès en 2012³.

1.2. Evolution au cours du temps:

Jusque dans les années 1990, le cancer de l'estomac représentait la principale cause de décès par cancer dans le monde, avec 627 600 cas de décès dénombrés par an⁴. Toutefois, à partir des années 1980, on observe dans les pays industrialisés, puis dans le reste du monde, une diminution progressive de la mortalité par cancer de l'estomac. Ainsi, entre 1980 et 2000, la mortalité par cancer de l'estomac a diminué de près de 60% au Japon (Fig 1A) et a été divisée par deux en Europe (Fig 1B) ainsi qu'en France (Fig 1C).

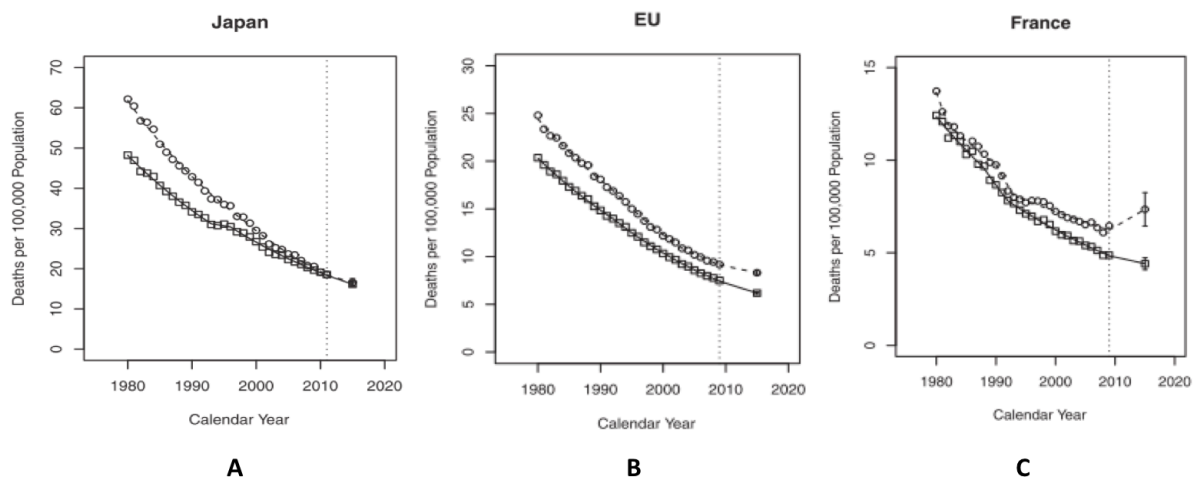


Figure 1. Evolution de la mortalité par cancer de l'estomac.

Cette diminution de la mortalité est principalement attribuable à une diminution de l'incidence du cancer de l'estomac (Figure 2), liée à une moindre exposition à certains facteurs de risque, plutôt qu'à une amélioration de la survie liée aux nouvelles thérapeutiques proposées. Ceci est d'ailleurs illustré par l'évolution au cours du temps de la survie à 5 ans des patients atteints de cancer de l'estomac, qui reste stable en Europe entre 1999 et 2007⁵ (Figure 3).

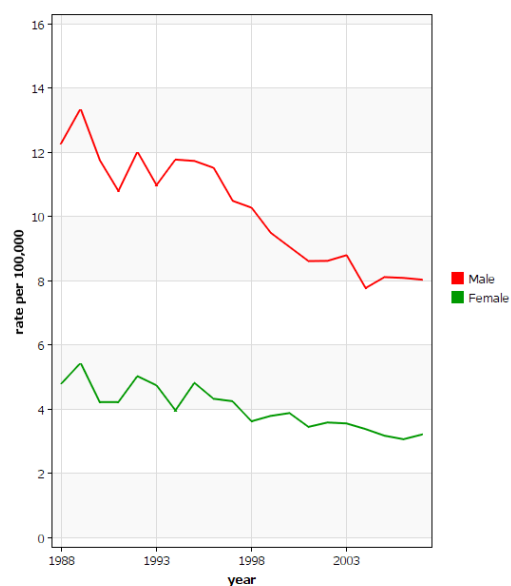


Figure 2. Evolution dans le temps de l'incidence du cancer de l'estomac en France

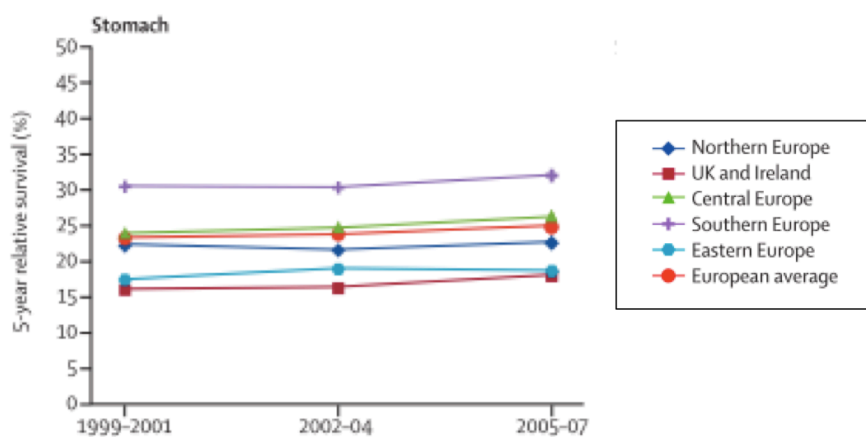


Figure 3. Taux de survie globale à 5 ans entre 1999 et 2007 en Europe

2. Facteurs de risque de cancer de l'estomac:

De nombreux facteurs environnementaux, génétiques et un certain nombre d'affections ont été incriminés dans le développement des cancers gastriques. Parmi ces différents facteurs, l'infection par *Helicobacter Pylori* est la plus étudiée.

2.1. Infection par *Helicobacter Pylori*:

Helicobacter pylori (Hp) est une bactérie à Gram négatif spiralée, découverte par Marshall et Warren en 1984⁶ et retrouvée au niveau de la muqueuse gastrique. Plusieurs études épidémiologiques prospectives réalisées à partir de données sérologiques ont montré l'existence d'un lien entre cette infection par Hp et la survenue d'un cancer de l'estomac⁶⁻⁹, aboutissant à la reconnaissance d'Hp comme facteur étiologique principal du cancer gastrique par l'Agence Internationale de Recherche contre le Cancer (International Agency for Research on Cancer (IARC)). Le risque relatif de développer un cancer gastrique chez les sujets infectés par Hp est ainsi multiplié par 2.36 (IC à 95%: 1.98 - 2.81) par rapport à une population non infectée, selon une méta-analyse regroupant 12 études cas-témoins¹⁰. Ce risque est d'autant plus grand que l'infection a eu lieu dans l'enfance, avec un risque relatif d'observer un cancer gastrique 10 ans après une sérologie positive d'HP de 5.93 (IC à 95%: 3.41 - 10.3) par rapport à une population dont la sérologie était négative.

Outre ces études épidémiologiques, le rôle carcinogène d'Hp a également été démontré par des études chez l'animal. Watanabe et al ont ainsi démontré que l'inoculation orale d'Hp à des Gerbilles de Mongolie, préservées de toute exposition à d'autres carcinogènes par ailleurs, induit le développement d'un adénocarcinome gastrique dans 37% des cas après un an d'infection¹¹.

Il est toutefois important de noter que tous les patients infectés par Hp ne développeront pas de cancer gastrique au cours de leur vie. C'est le cas en Thaïlande et en Inde, où une grande majorité de la population est infectée par Hp, mais où l'incidence du cancer gastrique est faible. Cette variabilité dans l'association entre infection par Hp et survenue de cancer gastrique s'explique par l'existence de différentes souches d'Hp dont la virulence pour provoquer les lésions inflammatoires muqueuses pré-cancéreuses varie en fonction des cytokines produites (CagA et VacA)¹²⁻¹⁵.

2.2. Facteurs environnementaux

La responsabilité de facteurs environnementaux est suggérée par l'incidence variable du cancer gastrique à l'intérieur d'un même pays et par des études chez les migrants, révélant que le risque de cancer gastrique est équivalent à celui de la population d'accueil dès la deuxième génération. Parmi les facteurs environnementaux incriminés, les facteurs alimentaires semblent jouer un rôle important dans la carcinogénèse gastrique.

2.2.a. Facteurs alimentaires

Une alimentation riche en sel chez les patients et chez l'animal est associée à une augmentation du risque de gastrite atrophique, lésion prénéoplasique favorisant le développement ultérieur d'un cancer de l'estomac¹⁶⁻¹⁸. Par ailleurs, une alimentation riche en sel augmente la colonisation de la muqueuse gastrique par Hp, ce qui augmente encore le risque de cancer gastrique¹⁹.

Les aliments riches en nitrites sont également reconnus comme favorisant la carcinogénèse gastrique. Ces nitrites sont retrouvés de façon importante dans certains aliments, soit naturellement (radis, carotte, céleri, épinard) ou du fait des procédés de fabrication (salaison, fumaison, conserve), soit en raison de la conversion de nitrates en nitrites par des bactéries lors de la conservation des aliments à une température supérieure à 2 degrés. La modification des conditions de préservation et de stockage des aliments, avec le développement de la réfrigération, a considérablement diminué la quantité de nitrites des aliments consommés aujourd'hui dans les pays développés, ce qui est une des hypothèses avancées pour expliquer la diminution de l'incidence des cancers de l'estomac dans les pays riches²⁰.

A l'inverse, une alimentation riche en fruits et légumes frais semble diminuer le risque de cancer gastrique. Cet effet bénéfique est principalement lié à la présence de vitamine C et E, qui agiraient comme anti-oxydants naturels et limiteraient l'accumulation de nitrites gastriques^{21,22}. Une étude chinoise a ainsi démontré une réduction du risque de 80% de développer une tumeur gastrique chez les personnes ayant un taux sérique élevé d'acide ascorbique²³.

Outre ces études cas-témoins, les études de cohortes portant sur les migrants apportent des données supplémentaires concernant l'impact des habitudes alimentaires sur le risque de développer un cancer de l'estomac. Ces migrations sont responsables d'un changement de mode de vie et par

conséquent de régime alimentaire, alors que les autres facteurs de risque de cancer gastrique sont conservés. Haenszel et al. ont ainsi pu montrer que des Japonais ayant migré aux Etats-Unis présentaient une réduction significative de la mortalité par cancer de l'estomac par comparaison à la population vivant au Japon.²⁴

2.2.b. Tabac et alcool

Une consommation prolongée de tabac est associée de façon significative à une évolution vers la dysplasie et le cancer gastrique (risque de cancer gastrique multiplié par 1.45)²⁵. Le risque de cancer gastrique augmente avec la durée et l'intensité du tabagisme et diminue 10 ans après son arrêt.

Les différentes études épidémiologiques n'ont, par contre, pas réussi à mettre en évidence une quelconque corrélation entre consommation d'alcool et cancer de l'estomac²⁶.

2.3. Facteurs génétiques

L'agrégation de plusieurs cas de cancers gastriques au sein d'une même famille suggère l'implication de mutations génétiques dans la carcinogénèse gastrique. Des études cas-témoins retrouvent ainsi un risque de cancer gastrique multiplié par 2 ou 3 chez des apparentés au premier degré de patients ayant eux même un cancer gastrique²⁷.

2.3.a. Cancer gastrique familial diffus

La mutation germinale du gène CDH1, responsable de la perte de fonction de la protéine d'adhésion cellulaire E-Cadhérine, est en cause dans les cas de cancers gastriques familiaux héréditaires de type diffus. Cette pathologie rare, représentant 3% de l'ensemble des cancers gastriques, est caractérisée par un mode de transmission autosomique dominant avec une pénétrance élevée, probablement de l'ordre de 70% à 60 ans. Chez les individus porteurs de la mutation CDH1, une gastrectomie totale prophylactique doit être systématiquement envisagée du fait de l'absence d'efficacité démontrée d'une surveillance endoscopique, de l'absence de traitement médical préventif et du pronostic sombre du cancer de l'estomac.

2.3.b. Autres facteurs génétiques:

Les patients présentant un syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) et possédant une mutation du gène MSH2 (système de réparation de l'ADN) ont un risque accru de

développer un cancer de l'estomac (risque relatif de 19 (IC à 95%: 6.2 - 59.9))²⁸. De même, les patients ayant une polypose adénomateuse familiale (PAF) avec mutation du gène APC présentent un risque de transformation maligne des polypes gastriques.

2.4. Conditions précancéreuses:

2.4.a. Gastrite chronique atrophique et maladie de Biermer:

L'origine de la gastrite atrophique est multifactorielle mais généralement associée à une infection par Hp. Plus rarement la gastrite atrophique est liée à l'existence d'une maladie de Biermer. Dans tous les cas, cette atrophie gastrique peut évoluer vers une métaplasie intestinale, aboutissant dans 11% des cas au développement d'un cancer gastrique. Chez les patients atteints d'une maladie de Biermer, le risque de cancer gastrique est ainsi augmenté d'un facteur trois²⁹.

2.4.b. Achlorhydries iatrogènes

La prise au long cours d'histamine, d'inhibiteurs des récepteurs H2 ou d'inhibiteurs de la pompe à protons favorise également le développement d'une gastrite atrophique, mais uniquement en cas d'infection concomitante par Hp. De façon indirecte, ces traitements au long cours peuvent donc favoriser le développement d'un cancer gastrique.

2.4.c. Maladie de Ménétrier

Il existe une association entre gastrite hypertrophique (ou maladie de Ménétrier) et cancer gastrique, décrite chez 10 à 15% des patients porteurs d'une maladie de Ménétrier³⁰.

2.4.d. Antécédent de gastrectomie partielle

Plusieurs études suggèrent une augmentation du risque de cancer sur l'estomac restant après gastrectomie partielle, avec une incidence annuelle de l'ordre de 3%. L'augmentation du risque de cancer gastrique après gastrectomie partielle reste cependant extrêmement faible pendant les 15 premières années postopératoires, puis devient significatif³¹, qui plus est en cas de reconstruction de type Finsterer (Billroth II) (figure 4) dans laquelle le reflux biliaire semble important.

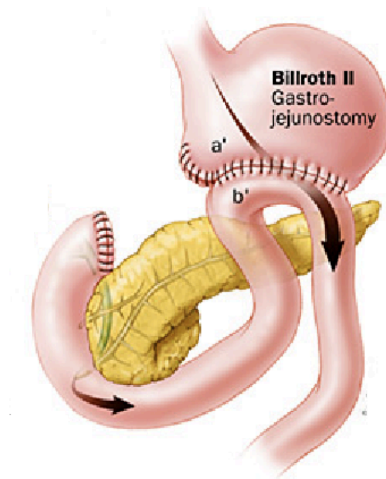


Figure 4. Reconstruction de type Billroth II après gastrectomie partielle

3. Présentation clinique et bilan diagnostique

3.1. Présentation clinique:

Le cancer de l'estomac n'est symptomatique qu'à un stade avancé, ce qui explique le diagnostic généralement tardif de cette pathologie. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont une perte de poids et des douleurs épigastriques qui sont non spécifiques du cancer gastrique. Cette perte de poids résulte plus d'une réduction des apports alimentaires liée à une satiété précoce, une anorexie, des nausées et des vomissements, qu'à une augmentation du catabolisme. Elle peut également être en rapport avec une dysphagie, plus fréquemment rencontrée dans les tumeurs de la jonction oeso-gastrique ou du cardia que dans les cancers antro-pyloriques.

Un saignement extériorisé par une hématurie ou un méléna est révélateur d'un cancer gastrique dans 20% des cas. Une anémie par carence martiale témoignant d'un saignement occulte peut aussi être observée.

L'examen physique reste, lui aussi, peu contributif avant un stade avancé du cancer de l'estomac. La présence d'un ganglion sus-claviculaire gauche (de Troisier), d'un nodule périombilical de carcinose péritonéale (nodule de sœur Marie Joseph), d'ascite ou d'une masse ovarienne (tumeur de Krükenberg) témoigne d'une dissémination métastatique lymphatique ou péritonéale de la tumeur.

De façon anecdotique, un patient ayant un cancer de l'estomac peut présenter un syndrome paranéoplasique tel qu'un acanthosis nigricans³², une kératose séborrhéique diffuse³³, une anémie hémolytique microangiopathique³⁴, une glomérulonéphrite membrano-proliférative³⁵, une dermatomyosite, un syndrome d'hypercoagulation (syndrome de Trousseau)³⁶.

3.2. Bilan diagnostique

3.2.a. Diagnostic positif

Lorsque le diagnostic de cancer de l'estomac est suspecté, le premier examen à réaliser est une endoscopie oeso-gastro-duodénale confirmant le diagnostic dans plus de 95% des cas³⁷. Au cours de cette endoscopie, plusieurs biopsies (au moins huit) de la lésion doivent être réalisées, ce qui permet d'améliorer la précision diagnostique de cet examen³⁸, de définir le type histologique et le degré de différenciation de la tumeur, ainsi que de rechercher une hyperexpression de HER2 en immunohistochimie, nécessaire au choix du type de chimiothérapie à utiliser.

L'endoscopie oeso-gastro-duodénale permet également de localiser la lésion par rapport à la jonction oeso-gastrique et au pylore, et d'effectuer des biopsies antrales à la recherche d'une infection par *Helicobacter pylori*.

3.2.b. Bilan d'extension préopératoire

Une fois le diagnostic de cancer de l'estomac établi, il est nécessaire de réaliser un bilan d'extension précis de la maladie afin d'opter pour la stratégie thérapeutique la plus adaptée au stade d'évolution du cancer.

Ce bilan d'extension consiste en:

- Un scanner thoraco-abdomino-pelvien: nécessaire au bilan de résecabilité de la tumeur, il permet d'évaluer principalement l'extension aux organes de voisinage et l'existence de métastases hépatiques ou pulmonaires. Néanmoins, sa faible précision dans l'évaluation de l'extension pariétale de la tumeur (estimée selon les séries entre 51 et 67%) et dans la détection de ganglions métastatiques (sensibilité entre 48% et 91%) justifie la réalisation d'autres examens³⁹⁻⁴¹. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est peu sensible pour la détection de petits nodules de carcinose péritonéale, qui sera le plus souvent évoquée en cas d'ascite associée.

- Echo-endoscopie: complète le bilan d'extension obtenu par le scanner, avec une précision bien supérieure pour l'évaluation de l'extension pariétale (précision estimée entre 75% et 92%)⁴²⁻⁴⁴ et la détection de métastases ganglionnaires (précision estimée entre 55% et 87%)^{43,44}. Sa prescription n'est pas systématique si la tumeur est vue au scanner, paraît bien limitée en endoscopie, ne dépassant pas les limites de l'estomac et le patient opérable, en raison du faible impact décisionnel dans cette situation. Elle est surtout utile en cas de cancer de type diffus et notamment dans les limites où elle peut parfois seule parvenir à poser le diagnostic (infiltration sous muqueuse étendue avec biopsies muqueuses restées négatives). Elle peut être également indiquée pour s'assurer, avant une résection endoscopique par mucosectomie, du caractère superficiel d'une lésion muqueuse.

En fonction des résultats obtenus sur les examens précédemment décrits, d'autres examens complémentaires pourront être prescrits:

- Une IRM hépatique ou une échographie abdominale afin de mieux caractériser certaines lésions hépatiques suspectes au scanner.
- Une coelioscopie exploratrice en cas de volumineuse lésion avec des doutes sur une carcinose péritonéale ou des lésions suspectes d'être des métastases hépatiques périphériques.

L'utilisation de la coelioscopie exploratrice dans le bilan d'extension des cancers de l'estomac a permis de diagnostiquer une carcinose péritonéale chez 3% à 37% des patients et des métastases hépatiques chez 2 à 25% des patients⁴⁵⁻⁴⁷, et a ainsi modifié la prise en charge de ces patients. Elle doit être proposée avant toute décision thérapeutique lorsqu'il existe une forte probabilité de carcinose (tumeur volumineuse, altération importante de l'état général) ou un doute à l'imagerie (nodules ascite).

4. Modalités thérapeutiques:

Jusqu'en 2005, le traitement à visée curative du cancer de l'estomac reposait exclusivement sur la chirurgie. Progressivement, cette prise en charge a inclus les traitements péri-opératoires tels que la radio-chimiothérapie postopératoire et la chimiothérapie pré- et/ou postopératoire.

4.1. Traitement chirurgical

La base du traitement chirurgical du cancer de l'estomac repose sur les mêmes principes que toute chirurgie carcinologique: exérèse monobloc de la lésion assurant des marges de résection saines, et curage ganglionnaire permettant un staging anatomopathologique optimal. Pour répondre à ces exigences, la localisation tumorale, son extension pariétale et son type histologique doivent être précisés au cours du bilan préopératoire. En fonction de ces éléments, le type de résection ainsi que le type de curage ganglionnaire à réaliser varient.

Quelle que soit le type d'exérèse chirurgicale prévue, toute intervention débute par l'exploration de la cavité abdominale à la recherche d'une contre indication à la gastrectomie à visée curative : Ascite carcinomateuse, carcinose péritonéale ou métastases hépatiques.

4.1.a. Gastrectomie totale:

Lorsque la tumeur se présente sous forme de linite, ou lorsqu'elle est située au niveau du cardia ou du fundus (figure 5), une gastrectomie totale doit être réalisée afin d'assurer des marges de résection distale, et surtout proximale, d'au moins 5 cm par rapport à la tumeur.

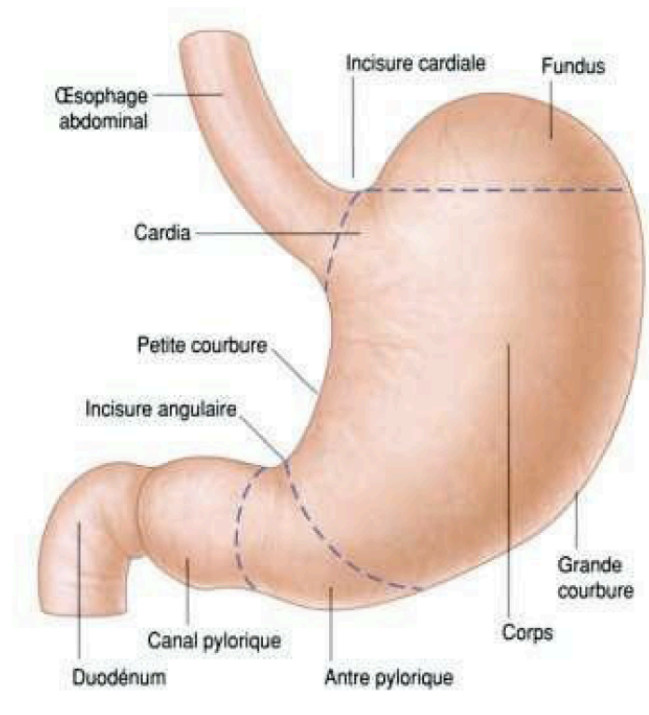


Figure 5: Anatomie de l'estomac

La voie d'abord par laparotomie généralement réalisée est une incision médiane allant de la xyphoïde jusqu'à 2 cm en dessous de l'ombilic, permettant une bonne exposition de la région hiatale. Une incision bi-sous costale étendue vers la gauche est parfois préférée par certaines équipes.

La résection débute toujours par un décollement colo-épiploïque qui, en plus d'initier la libération de l'estomac, permet d'évaluer les rapports de la tumeur avec les organes situés postérieurement (pancréas et mésocôlon transverse). A droite, ce décollement se termine par le repérage puis la ligature-section de la veine gastro-épiploïque droite à son abouchement avec la veine colique supérieure droite dans le tronc gastro-colique de Henlé. A gauche, le décollement se poursuit au delà de l'angle colique gauche, qui est décroché, jusqu'aux vaisseaux courts, qui seront contrôlés un à un puis sectionnés au contact de la rate après ligature. Ce geste termine la libération de la grande courbure gastrique (figure 6).

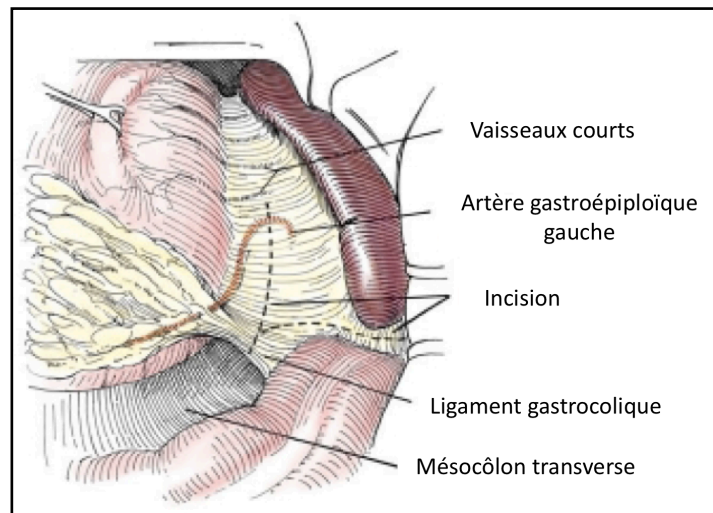


Figure 6: Libération de la grande courbure gastrique: Décollement colo-épiploïque, décrochage de l'angle colique gauche et section des vaisseaux courts

On poursuit ensuite la dissection à droite au delà du pylore, jusqu'à repérer l'artère gastroépiploïque droite qui sera liée puis sectionnée au bord supérieur du pancréas (figure 7A). De même, on lie puis sectionne l'artère gastrique droite (ancienne artère pylorique) au bord supérieur du premier duodénum, afin de libérer le pylore et le premier duodénum (figure 7B). Le premier duodénum peut alors être sectionné à 1cm en aval du pylore à l'aide d'une pince à agrafage linéaire.

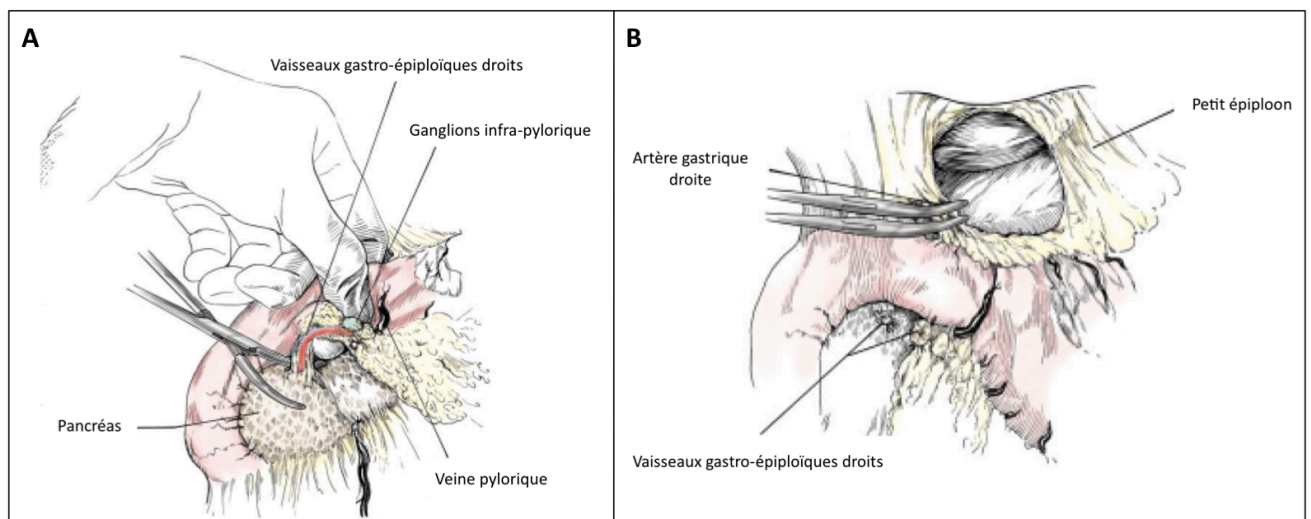


Figure 7. Libération du premier duodénum par ligature-section des vaisseaux gastro-épiploïques droits (A) puis des vaisseaux gastriques droits (B)

Après libération de la partie basse de l'estomac, on se porte sur le tronc cœliaque afin d'individualiser l'artère gastrique gauche qui sera liée à son origine, de même que la veine gastrique gauche. Le reste de la petite courbure gastrique est libéré en sectionnant le petit épiploon au bord inférieur du foie

gauche jusqu'au pilier droit du diaphragme (figure 8). L'œsophage abdominal est alors disséqué de la membrane phréno-oesophagienne puis sectionné à 2cm en amont du cardia.

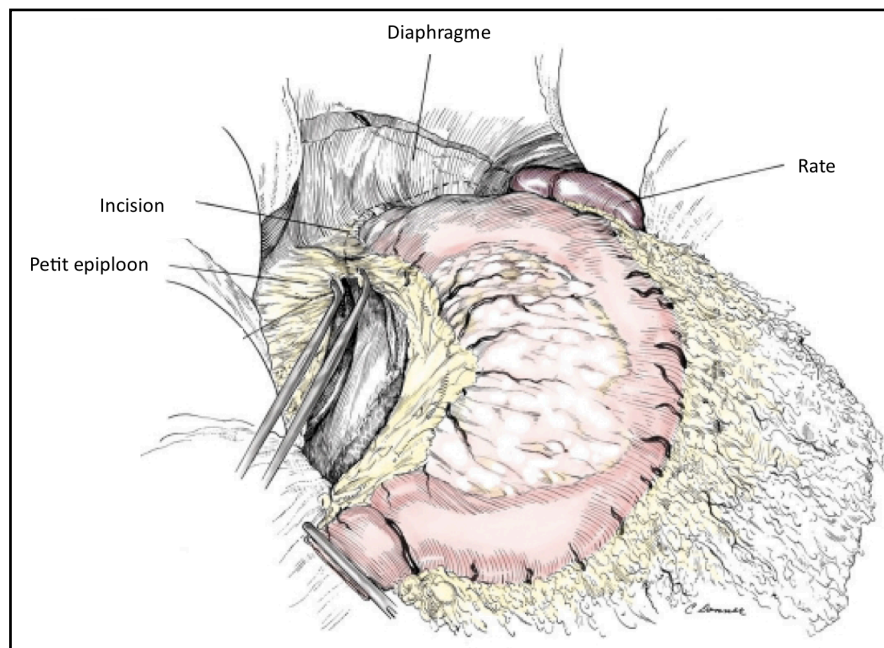


Figure 8. Libération de la petite courbure gastrique

Le rétablissement de continuité après gastrectomie totale se fait par l'intermédiaire d'une anse en Y selon Roux (figure 9). Cette anse montée pourra être passée en précolique ou en transmésocolique selon les équipes.

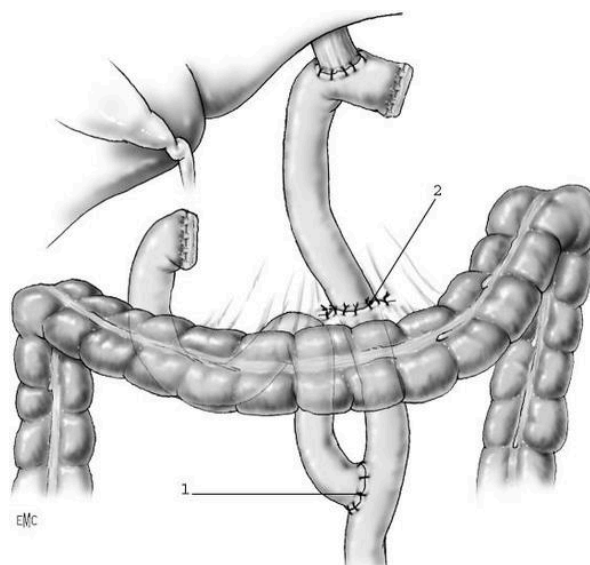


Figure 9. Rétablissement de la continuité digestive après gastrectomie totale par une anse en Y montée selon Roux en transmésocolique

4.1.b. Gastrectomie des 4/5ème:

La gastrectomie des 4/5ème, ou gastrectomie subtotale, est la résection chirurgicale de référence pour les tumeurs de siège antro-pylorique non linitiques. Les étapes de cette gastrectomie subtotale sont identiques à celles d'une gastrectomie totale, à l'exception de la libération de la grande courbure gastrique qui se limite au décollement colo-épiploïque jusqu'à la section de l'artère gastro-épiploïque gauche, sans section des vaisseaux courts. La ligne de section gastrique se situe par conséquent entre, à droite, le haut de la petite courbure gastrique, et à gauche le premier vaisseau court. La reconstruction est faite, soit comme précédemment par une anse en Y selon Roux, soit selon Finsterer (Billroth II)

Pour les tumeurs de l'antré gastrique, ce type de résection procure une survie comparable à une gastrectomie totale^{48,49}, mais avec un meilleur résultat fonctionnel.

4.1.c. Type de curage ganglionnaire

Outre des marges de résection saines, la gastrectomie à visée carcinologique doit permettre un curage ganglionnaire optimal afin d'évaluer au mieux le pronostic du patient et lui proposer la stratégie thérapeutique la plus adaptée. Afin de ne pas méconnaître des ganglions envahis lors de la gastrectomie, et ainsi sous estimer la tumeur (effet Will Rogers ou Stage Migration), la Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) a défini 16 relais ganglionnaires, répartis en trois groupes, caractérisant le drainage lymphatique de l'estomac. Ces seize relais ganglionnaires sont décrits dans le tableau 1 et représentés dans les figures 10 et 11. En fonction de la localisation tumorale, un même relais ganglionnaire peut être placé dans des groupes différents. Ainsi le relais ganglionnaire n°1 (ganglion para-cardiaque droit), constitue l'un des premiers relais ganglionnaires (groupe N1) dans le cas d'un adénocarcinome du cardia, alors qu'il sera classé dans le groupe N2 en cas d'adénocarcinome de la région antro-pylorique.

Tableau 1. Distribution anatomique des relais ganglionnaires selon la classification JRSGC

Relais n°	Localisation ganglionnaire	Relais n°	Localisation ganglionnaire
1	para cardiaque droite	9	tronc coeliaque
2	para cardiaque gauche	10	hile splénique
3	petite courbure	11	artère splénique
4	grande courbure	12	pédicule hépatique
5	supra pylorique	13	rétro pancréatique
6	sous pylorique	14	racine du mésentère
7	artère coronaire stomachique	15	colica media
8	artère hépatique commune	16	latéro aortique

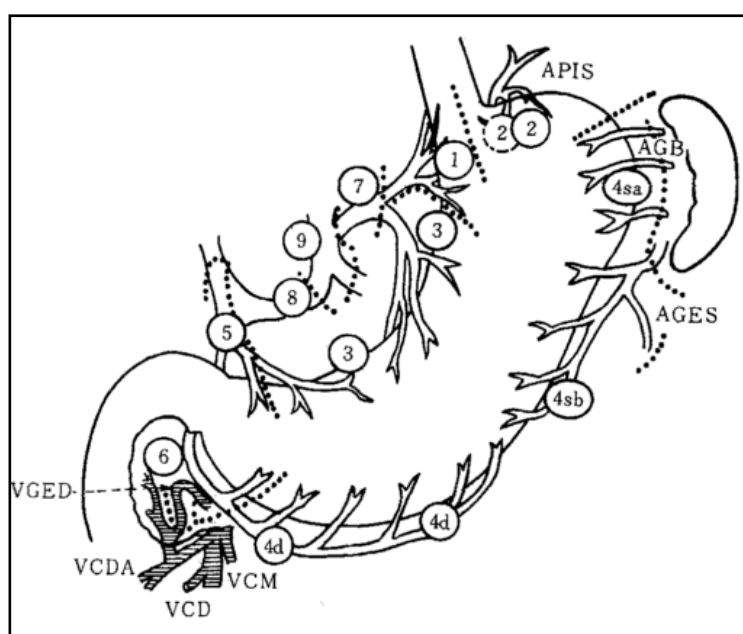


Figure 10. Localisation des relais ganglionnaires péri-gastriques

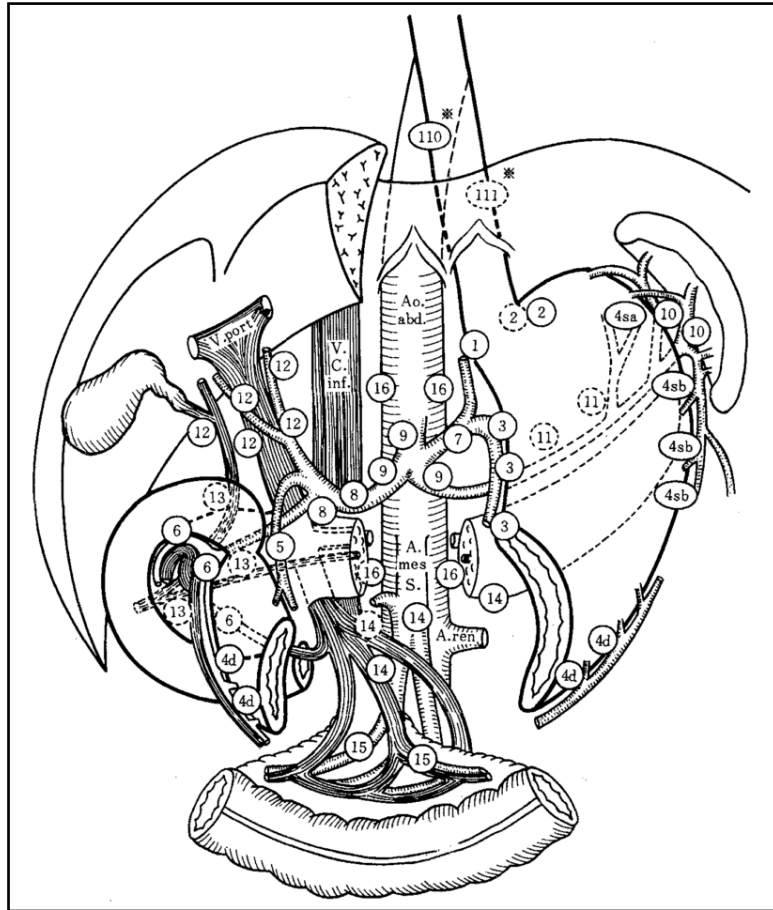


Figure 11. Localisation des relais ganglionnaires N2 et N3

En association avec ces trois groupes ganglionnaires, trois types de curages ont été décrits: le curage lymphatique D1 correspondant à l'exérèse du groupe N1, le curage D2 correspondant à l'exérèse des groupes N1+N2 et le curage de type D3 correspondant à l'exérèse des groupes N1+N2+N3. Malgré un bénéfice théorique à un curage lymphatique plus étendu, les deux principaux essais contrôlés randomisés comparant un curage de type D1 à un curage de type D2 (Dutch D1D2 trial et MRC trial) ne révèlent aucune différence de survie globale entre les 2 groupes^{50,51}. Cette absence de différence est liée à une morbi-mortalité augmentée en cas de curage de type D2, surtout causée par la réalisation d'une spléno-pancréatectomie gauche, qui vient contre-balancer la diminution du risque de récurrence par rapport à un curage de type D1⁵². Au vu de ces résultats, les différentes sociétés savantes françaises s'intéressant au cancer de l'estomac (SNFGE, FFCD, UniCancer, GERCOR, SFCD, SFED et la SFRO) recommandent un curage de type D2 modifié (ou D1,5) qui comporte un curage de type D2 sans spléno-pancréatectomie⁵³. Dans le cas de cancer de stade I, ou de patients à risque opératoire élevé, un curage de type D1 peut être préféré afin de limiter la morbidité postopératoire.

4.2. Traitements péri-opératoires

Malgré une chirurgie carcinologique, permettant l'obtention de marges de résection saines, et la réalisation d'un curage lymphatique étendu, le cancer de l'estomac reste grevé d'un pronostic sombre, avec un taux de récurrence de 40 à 90% et une survie à 5 ans de 20% à 30% en moyenne^{5,54}.

Afin d'améliorer le pronostic de ces patients, différentes stratégies thérapeutiques péri-opératoires ont été étudiées.

4.2.a. Radio-chimiothérapie postopératoire :

En 2001, l'essai Intergroup 0116 (INT-0116) est la première étude contrôlée randomisée, incluant 556 patients opérés d'un cancer de l'estomac, qui a démontré l'intérêt d'une radio-chimiothérapie adjuvante sur la survie globale par rapport à une résection seule (survie à 5 ans de 36 mois vs 27 mois; $p=0,005$)⁵⁵. Depuis la publication de ces résultats, la radio-chimiothérapie adjuvante est devenu le traitement de référence des adénocarcinomes gastriques réséqués aux Etats-Unis, bien que de vives critiques aient été émises concernant un taux important de résection avec curage lymphatique de type D0 (54%) ou D1 (36%) réalisés dans cette étude, plutôt que le curage D2 recommandé. Une réévaluation à 10 ans des résultats de l'essai Intergroup 0116 confirme ces résultats⁵⁶ (bénéfice de survie globale et sans récurrence pour la radio-chimiothérapie adjuvante, respectivement $HR=1,32$; $p=0,046$ et $HR=1.51$; $p<0,001$), tout comme une étude de cohorte coréenne de 990 patients opérés d'un adénocarcinome gastrique, cette fois-ci avec un curage de type D2. Toutefois, une nouvelle étude contrôlée, randomisée comparant la radiochimiothérapie adjuvante à la chimiothérapie adjuvante seule par capecitabine et cisplatine ne retrouve aucun bénéfice à la radiochimiothérapie, et remet donc en question cette stratégie thérapeutique employée aux Etats-Unis⁵⁷.

4.2.b. Chimiothérapie péri-opératoire :

En Europe, la chimiothérapie péri-opératoire est devenue le standard de soins depuis 2005 et la publication de l'essai MAGIC⁵⁸. Cette étude contrôlée, randomisée a, en effet, démontré un bénéfice à la réalisation de trois cycles de chimiothérapie préopératoire et trois cycles de chimiothérapie postopératoire par epirubicine, cisplatine et fluorouracile par rapport à une chirurgie seule (Survie à 5 ans de 36% vs 23%; $p=0,009$). Ces résultats ont été par la suite confirmés par l'étude française FNCLCC94012-FFCD9703⁵⁹, avec l'utilisation d'une chimiothérapie par cisplatine et fluorouracile.

5. Anatomopathologie:

Selon les recommandations du Thésaurus de Cancérologie Digestive, le compte rendu anatomopathologique d'un cancer de l'estomac doit comporter de façon systématique l'étude du type histologique selon la classification de Lauren et/ou de l'OMS, ainsi que le stade histologique TNM.

De nombreuses classifications histologiques ont été proposées pour les adénocarcinomes gastriques, se basant soit sur des critères purement histologiques et cytologiques descriptifs, soit sur des critères de mode d'extension. Parmi elle, les classifications de Lauren et de l'OMS sont les plus utilisées.

5.1. Classification de Lauren

Cette classification, utilisée depuis 1965, est la plus ancienne et se base à la fois sur des critères histologiques et architecturaux, et sur des critères de mode d'extension⁶⁰. Elle distingue trois types histologiques différents :

- La forme intestinale qui présente une structure d'adénocarcinome tubulé ou papillaire bien différencié, à architecture compacte, bien limitée en périphérie.
- La forme diffuse caractérisées par des cellules isolées mucosécrétantes, mal limitées en périphérie.
- La forme mixte, regroupant les tumeurs inclassables situées entre les deux formes précédentes.

5.2. Classification OMS

Cette classification se base sur le degré de différenciation tumorale en trois grades (bien, moyennement ou peu différencié) associées à des données architecturales, permettant ainsi la description de quatre principaux types histologiques:

- L'adénocarcinome papillaire composé de saillies épithéliales digitiformes avec axes fibreux
- L'adénocarcinome tubulé, composé de tubules ramifiés inclus dans un stroma fibreux
- L'adénocarcinome mucineux dont plus de 50% des cellules apparaissent en petits groupes flottants dans des lacs de mucine.
- L'adénocarcinome à cellules indépendantes (ADCI) comportant un contingent majoritaire (plus de 50% de la tumeur) de cellules isolées ou de petits groupes de cellules disséminées dans un stroma particulièrement fibreux et contenant de la mucine en intracytoplasmique.

L'utilisation conjointe de ces 2 classifications est à l'origine de confusions concernant l'interprétation de certains résultats d'études, le type ADCI de la classification OMS étant généralement associé au type histologique diffus de la classification de Lauren. Ainsi les résultats de plusieurs études analysant les caractéristiques cliniques et la valeur pronostique des adénocarcinomes de type diffus ont été extrapolés aux adénocarcinomes à cellules indépendantes. Or, bien que le type ADCI fasse partie de l'ensemble des tumeurs considérées comme diffus selon la classification de Lauren, il est important de noter que l'ensemble des tumeurs de type diffus ne sont pas des ADCI⁶¹.

L'intérêt de ces classifications est toutefois de faire la distinction entre plusieurs types histologiques dont les caractéristiques histologiques, mais également épidémiologiques sont différentes. Henson et al. ont ainsi observé que l'incidence spécifique des adénocarcinomes à cellules indépendantes, et dans une moindre mesure les adénocarcinomes de type diffus de Lauren, était en augmentation, contrairement à l'incidence globale des adénocarcinomes gastriques, suggérant donc que ces types histologiques auraient des facteurs de risque et une pathogénie distincts⁶².

5.3. Classification TNM

L'analyse histologique de la pièce opératoire permet également l'évaluation de l'extension de la tumeur aux différentes couches de la paroi gastrique, mais aussi à l'extension ganglionnaire et à distance. Cette évaluation est résumée par la classification TNM, dont la septième édition a été publiée en 2009 (Annexe I).

6. Facteurs pronostiques:

Bien que les stratégies thérapeutiques aient évoluées depuis plus de 10 ans, le pronostic des adénocarcinomes gastriques reste sombre avec un taux de survie globale à 5 ans de 25%⁵ tous stades confondus. Cependant ce taux de survie varie grandement en fonction de certains facteurs pronostiques dont l'influence sur la survie diffère selon les études. Ces facteurs pronostiques peuvent être liés au patient, au traitement et/ou à la tumeur.

Le seul facteur lié au patient, communément retenu dans les différentes études comme pouvant influencer la survie globale, est l'âge du patient. Un âge avancé (dont le cut-off varie de 60 à 70 ans selon les études) est ainsi reconnu comme pouvant impacter de façon négative la survie globale, et dans une moindre mesure la survie sans récurrence, des patients atteints de cancer gastrique.

Concernant les facteurs pronostiques liés au traitement, différentes variables ont été évoquées comme pouvant influencer la survie globale: le type de curage ganglionnaire, le rapport entre le nombre de ganglions métastatiques et le nombre de ganglions prélevés, le type de gastrectomie réalisée. Toutefois, le principal facteur pronostique lié au traitement reste la radicalité de la résection chirurgicale, des marges de résection envahies microscopiquement (résection R1) ou macroscopiquement (résection R2) étant très péjorative sur la survie globale.

Enfin, les caractéristiques propres de la tumeur peuvent aussi influencer le pronostic des patients ayant un adénocarcinome de l'estomac. Le principal facteur pronostique lié à la lésion reste le stade TNM histologique, résumant à lui seul le degré d'extension pariétale mais aussi l'extension ganglionnaire et à distance de la tumeur. L'influence du type histologique sur la survie globale reste, quant à elle, controversée.

En effet, alors que l'impact négatif du type histologique diffus de la classification de Lauren semble désormais bien établi⁶³, la valeur pronostique du type histologique ADCI reste débattue. D'une part, en fonction des études, le pronostic du type histologique ADCI semble meilleur^{64,65}, équivalent⁶⁶⁻⁶⁸ ou pire^{69,70} que les autres types d'adénocarcinomes gastriques (adénocarcinome non à cellules indépendantes ou non-ADCI). D'autre part, certaines études⁷¹⁻⁷³ évoquent une potentielle chimiorésistance des ADCI, ce qui pourrait influencer la survie dès lors que la chimiothérapie péri-opératoire constitue la stratégie thérapeutique de référence pour tous les adénocarcinomes gastriques.

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE:

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact du type histologique "adénocarcinome à cellules indépendantes" sur la survie de patients opérés à visée curative d'un cancer de l'estomac, et de déterminer si les facteurs pronostiques indépendants de survie des patients ayant soit un adénocarcinome à cellules indépendantes, soit un adénocarcinome à cellules non indépendantes diffèrent, notamment en ce qui concerne la chimiothérapie péri-opératoire.

PATIENTS ET MÉTHODE:

1. Patients:

Cette étude nationale multicentrique rétrospective s'appuie sur la base de données ADCI élaborée par le groupe de travail FREGAT (French Eso-GAstric Tumours) au sein de la Fédération de Recherche EN CHirurgie (FRENCH) dirigée par le Pr Christophe Mariette. Cette base de données ADCI regroupe 3010 patients consécutifs traités entre Janvier 1997 et Janvier 2010, dans 19 services de Chirurgie Viscérale et Digestive en France (Annexe II), pour un adénocarcinome de l'œsophage, de la jonction œsogastrique ou de l'estomac. Le recueil de données concernant ces patients a été effectué à l'aide d'un formulaire papier standardisé s'intéressant aux paramètres cliniques, morphologiques, biologiques, chirurgicaux, anatomopathologiques, postopératoires et de survie (Annexe III). Parmi ces 3010 patients, 1799 présentaient un adénocarcinome gastrique sans envahissement de la jonction œsogastrique, considéré comme résécable sur les données préopératoires et traité par gastrectomie totale ou subtotale à visée curative. Ces 1799 patients constituent notre population d'étude.

2. Bilan préopératoire:

Le bilan préopératoire effectué dans chaque centre investigateur comportait un examen clinique complet avec recueil des antécédents médicaux et chirurgicaux, un examen physique comprenant le recueil du poids, de la taille et de l'Indice de Masse Corporelle (IMC). La perte de poids d'un patient était évaluée par le pourcentage de perte de poids par rapport à son poids de forme, et un patient était considéré comme dénutri en cas de perte de poids supérieure à 10% sur 6 mois.

Les examens complémentaires réalisés comprenaient de façon systématique une endoscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsies de la tumeur et un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Selon les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD)⁵³, une écho-endoscopie haute et/ou une Tomographie par Emission de Positrons (TEP-scan) pouvaient compléter ce bilan.

Une évaluation pré-thérapeutique du stade TNM de la tumeur gastrique (cTNM) était alors effectuée en se basant sur les données du scanner et éventuellement de l'écho-endoscopie en suivant les recommandations suivantes:

- A partir des résultats du scanner abdominal, on considérait comme de stade T1-T2 toute tumeur dont l'épaisseur dans la paroi gastrique était supérieure à 1cm ou supérieure 50% de la paroi gastrique non tumorale. Une tumeur de stade T3 était définie comme une tumeur envahissant la séreuse gastrique et une tumeur de stade T4 comme une tumeur envahissant un organe de voisinage⁴². Des ganglions étaient suspects d'être pathologiques lorsque leur diamètre était supérieur ou égal à 10mm.

- A partir des résultats de l'écho-endoscopie haute, une tumeur était considérée de stade T1 si l'envahissement était limité à la muqueuse, de stade T2 si la tumeur atteignait la musculature sans la dépasser, de stade T3 si l'envahissement intéressait la séreuse et de stade T4 si la tumeur envahissait des organes adjacents. Des métastases ganglionnaires étaient suspectées si les ganglions observés présentaient les caractères suivants: diamètre supérieur ou égal à 10mm, forme arrondie, structure homogène et hypo-échogène, contours bien limités.

Le dossier de chaque patient était ensuite discuté en Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) de cancérologie, propres à chaque centre hospitalier, et regroupant chirurgiens digestifs, gastro-entérologues, oncologues, radiologues et anatomopathologistes, afin de confirmer la résecabilité de la tumeur gastrique et de décider de la réalisation ou non d'une chimiothérapie préopératoire.

Etait définie comme lésion gastrique tout épaississement et/ou rigidité de la totalité ou d'une partie de la paroi gastrique observé au cours du bilan préopératoire ou lors de la chirurgie d'exérèse.

3. Traitements péri-opératoires:

Depuis la publication des 2 essais prospectifs randomisés MAGIC⁵⁸ et FNCLCC94012-FFCD9703⁵⁹, une chimiothérapie péri-opératoire par cisplatine et fluorouracil, associée ou non à de l'épirubicine, est recommandée par le TNCD pour tout adénocarcinome du bas oesophage, de la jonction oesogastrique ou de l'estomac résécable de stade supérieur à T1N0M0. La chimiothérapie préopératoire et postopératoire utilisée depuis 2005 varie selon les centres participant, mais comporte systématiquement une bithérapie associant le fluorouracil avec le cisplatine ou l'oxaliplatine. Dans certains centres, le traitement comporte en plus de l'épirubicine ou du taxotère.

Avant 2005, le traitement de référence de tout adénocarcinome gastrique était la chirurgie première associée, en fonction des résultats anatomopathologiques et de l'état général du patient, à une chimiothérapie postopératoire de type FOLFOX ou 5-FU/Cisplatine, ou à une radiochimiothérapie postopératoire.

Dans cette étude, nous avons considéré les patients comme ayant reçu une chimiothérapie préopératoire à partir du moment où ils ont reçu une cure de chimiothérapie préopératoire et quel que soit le nombre de cycles de chimiothérapie préopératoire et postopératoire reçus par la suite. Les patients ayant reçu uniquement une chimiothérapie postopératoire sans chimiothérapie néoadjuvante seront inclus dans le sous groupe "chimiothérapie postopératoire" quel que soit le nombre de cycles de chimiothérapie postopératoire reçus.

4. Procédures chirurgicales:

L'exérèse chirurgicale de la tumeur gastrique était réalisée dans un délai de quatre à huit semaines après la fin de la chimiothérapie néoadjuvante lorsque celle-ci était réalisée, et entre deux à quatre semaines après la consultation préopératoire lorsque la chirurgie était préconisée d'emblée.

Quelle que soit l'intervention proposée, celle-ci débutait systématiquement par une exploration de la cavité abdominale à la recherche d'une carcinose péritonéale ou de métastases hépatiques. La présence d'ascite ou de carcinose localisée et résécable était enregistrée dans la base de données. Comme décrit en introduction, une gastrectomie des 4/5ème (ou subtotale) était réalisée en cas de tumeur antro-pylorique, lorsque cette résection permettait d'obtenir une marge de résection saine d'au moins 5 cm entre la limite de résection proximale et le bord supérieure de la tumeur. Pour la reconstruction, un montage de type Billroth II (ou Finsterer) était généralement effectué. Dans le cas contraire ou en cas de tumeur du fundus ou du corps de l'estomac, une gastrectomie totale était préférée, avec reconstruction par une anse en Y selon Roux. Lorsqu'une carcinose péritonéale localisée et résécable était observée ou lorsque la tumeur envahissait un organe de voisinage, une résection en bloc était réalisée à visée curative.

Selon le TNCD et en accord avec les recommandations de la Société de Recherche Japonaise pour l'Etude du Cancer de l'Estomac (Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer - JRSGC), le curage ganglionnaire recommandé en cas de gastrectomie totale à visée curative était un curage de type D2 modifié, appelé également "D1,5", (sans splénectomie ni pancréatectomie distale), et de type D2, en cas de gastrectomie des 4/5⁷⁴. En fonction de l'état général du patient et de l'extension tumorale, un curage ganglionnaire de type D1 a pu être effectué dans certains cas. A défaut d'un contrôle valable du type de curage ganglionnaire effectué par chaque chirurgien dans cette étude rétrospective multicentrique, nous avons arbitrairement considéré comme curage ganglionnaire D1 tout curage permettant l'analyse anatomopathologique de 15 à 24 ganglions et comme curage D2 tout curage permettant l'analyse de plus de 25 ganglions. Une résection chirurgicale était définie comme palliative lorsque l'une des marges de résection était microscopiquement (R1) ou macroscopiquement (R2) envahie.

5. Analyse anatomopathologique:

Chaque pièce opératoire a été examinée par un anatomopathologiste spécialisé dans les tumeurs digestives. La classification histologique utilisée pour distinguer les différents types de cancer gastrique rencontrés dans cette étude suit la classification OMS⁷⁵. Le diagnostic d'adénocarcinome à cellules indépendantes était basé sur la présence de cellules tumorales isolées contenant de la mucine. Dans la majorité des cas, ce contingent de cellules indépendantes était décrit comme majoritaire (plus de 50% de l'ensemble des cellules tumorales). Lorsque la proportion de cellules indépendantes au sein de la tumeur ne pouvait être précisée, du fait du caractère rétrospectif et multicentrique de l'étude, on considérait comme adénocarcinome à cellules indépendantes, les adénocarcinomes de type diffus de la classification de Lauren⁶⁰ ayant un contingent décrit de cellules anaplastiques ou de cellules indépendantes.

L'analyse du compte rendu anatomopathologique permettait en outre de récupérer les données suivantes: nombres de ganglions analysés et nombre de ganglions envahis, envahissement des marges de résection chirurgicale et degré de différenciation tumorale. Le stade histologique TNM de chaque lésion était défini selon la 7ème édition de la classification TNM/UICC⁷⁶ (Annexe I). Une résection curative (R0) était définie par l'absence de résidu tumoral macroscopique et microscopique sur les marges de résection. Une résection R1 présentait un résidu tumoral microscopique au niveau d'une des marges de résection et la résection était considérée comme R2 en cas de résidu tumoral macroscopique signalé par le chirurgien dans son compte rendu opératoire.

6. Suivi postopératoire:

Les complications médicales et chirurgicales ainsi que la mortalité postopératoire à J30 et J90 ont été relevées, et classées selon la classification de Dindo et Clavien⁷⁷ (Annexe IV).

Sur les 1799 patients analysés, le suivi à long terme (au delà de 90 jours) manquait pour seulement deux patients. Ce suivi consistait, pour la majorité des centres, en un examen clinique, le prélèvement des marqueurs tumoraux (ACE), et la réalisation d'une imagerie médicale (soit un scanner thoraco-

abdomino-pelvien, soit une échographie abdominale associée à une radiographie du thorax) tous les six mois pendant au moins cinq ans, selon les recommandations françaises du TNCD.

7. Analyses statistiques:

Les variables continues ont été décrites en médiane [minimum - maximum]. Les variables nominales quant à elles sont exprimées en effectifs et pourcentages.

La comparaison de variables nominales a été effectuée selon un test paramétrique du χ^2 lorsque chaque effectif théorique du tableau de contingence était supérieur à 5 ou par le test exact de Fisher (non-paramétrique) dans le cas contraire. Pour les variables continues, un test t de Student pour comparaison de séries indépendantes a été réalisé. Les taux de survie, incluant les décès postopératoires, ont été évalués par la méthode de Kaplan-Meier. Le délai de survie était mesuré à partir de la date de première consultation dans le centre de référence, jusqu'au décès quel qu'en soit la cause, ou jusqu'à la dernière date de suivi lorsque le décès n'était pas observé à la date de point du 10 Mars 2010. Afin de comparer ces courbes de survie et d'identifier les facteurs pronostiques de survie globale, en analyse univariée, nous avons effectué des tests du Log-Rank. Par la suite, une analyse multivariée a été réalisée par l'intermédiaire d'un modèle de Cox par étape (stepwise procedure), afin de dégager les facteurs pronostiques indépendants de survie globale et d'éliminer de potentiels facteurs confondants. Ce modèle de Cox par étape comportait lors de l'étape initiale, l'ensemble des variables reconnues comme facteurs potentiellement pronostiques lors de l'analyse univariée ($p < 0.2$), après élimination de variables redondantes. Une valeur de p inférieure à 0.2 était définie comme valeur seuil pour l'entrée dans le modèle. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS version 19.0 (SPSS Inc. Chicago, IL). Une valeur de $p \leq 0,05$ était considérée comme statistiquement significative dans l'ensemble des analyses statistiques.

RÉSULTATS

1. Caractéristiques démographiques des patients

Le tableau 2 résume les caractéristiques démographiques de la population étudiée et met en évidence les facteurs pronostiques de survie globale en analyse univariée.

Parmi les 1799 patients porteurs d'un adénocarcinome gastrique analysés dans cette étude, la majorité était des hommes (64,3%) et l'âge médian était de 67 ans [21 - 100]. Une dénutrition était observée chez 333 patients (21,1%) et on observait des co-morbidités importantes (Score ASA 3 ou 4) chez 449 patients (24,9%). Après réalisation du bilan d'extension préopératoire, une majorité des lésions était classée stade TNM clinique III (47,7%), et un aspect de linite était observé à la fibroscopie et/ou au scanner abdomino-pelvien chez 241 patients (13,4%).

En analyse univariée, les variables préopératoires apparaissant comme statistiquement associées à une survie globale moindre étaient un âge supérieur à 60 ans ($p < 0,001$), une dénutrition préopératoire ($p < 0,001$), un score ASA élevé ($p < 0,001$), un stade TNM clinique élevé ($p < 0,001$) et un aspect de linite gastrique ($p < 0,001$). De façon intéressante, les patients ayant reçu une chimiothérapie préopératoire, et considérés comme inclus dans une stratégie thérapeutique de chimiothérapie péri-opératoire, présentaient une survie globale plus courte que les patients opérés d'emblée (27,3 mois vs. 36,7 mois) sans pour autant que cette différence soit statistiquement significative ($p = 0,172$).

Tableau 2: Caractéristiques préopératoires des patients analysés - Analyse univariée des facteurs pronostiques préopératoire de survie globale.

Variable	N=1799(%)	Survie médiane		p
		Mois	IC 95%	
Sexe				0.337
<i>Homme</i>	1157 (64.3)	34.2	30 - 38.5	
<i>Femme</i>	642 (35.7)	35.2	28.2 - 42.1	
Age (années)				<0.001
≤ 60	1198 (66.6)	43.0	30.9 - 55.1	
> 60	601 (34.4)	31.8	30 - 35.6	
Dénutrition				<0.001
<i>Non</i>	1322 (79.9)	41.9	34.3 - 49.4	
<i>Oui</i>	333 (21.1)	19.2	16.6 - 21.8	
NC	144			
Score ASA				<0.001
1	518 (28.8)	42.6	30.9 - 54.2	
2	832 (46.2)	39.2	29.3 - 49	
3	418 (23.2)	23.2	19.3 - 27	
4	31 (1.7)	12.2		
Stade cTNM préthérapeutique				<0.001
I	470 (26.1)	na		
II	396 (22)	43.3	27.4 - 59.2	
III	858 (47.7)	23.0	21.1 - 24.9	
IV	75 (4.2)	11.1	8.1 - 14	
Aspect de linite				<0.001
<i>Non</i>	1558 (86.6)	41.1	35.0 - 47.3	
<i>Oui</i>	241 (13.4)	17.7	15.2 - 20.1	
Chimiothérapie préopératoire				0.172
<i>Non</i>	1509 (83.9)	36.7	31.9 - 41.4	
<i>Oui</i>	290 (16.1)	27.3	23.3 - 31.2	

NC: Non Communiqué

na: Médiane de survie non atteinte

Score ASA: Score de l'American Society of Anesthesiology

2. Prise en charge chirurgicale et résultats postopératoires:

Concernant la technique chirurgicale employée, la répartition entre gastrectomie totale et gastrectomie des 4/5ème semblait équilibrée, avec 979 gastrectomies totales (54,4%) réalisées contre 820 gastrectomies des 4/5e (45.6%) (Tableau 3). Lors de l'exploration chirurgicale, de l'ascite ou une carcinose localisée était observée chez 127 patients (7,1%) et des métastases à distance étaient trouvées chez 67 patients (3,7%). La tumeur semblait envahir un organe adjacent et nécessitait donc une résection élargie dans 251 cas (14,6%).

Concernant les suites opératoires, 74 patients sont décédés durant le premier mois après la chirurgie et 27 autres durant les deux mois suivants, aboutissant à un taux de mortalité à un mois et trois mois postopératoire de 4,1% et 5,6% respectivement. De même, 664 patients (36,9%) et 814 patients

(45,2%) ont présenté des complications médicales ou chirurgicales durant le premier et les trois premiers mois postopératoires. Selon la classification de Dindo et Clavien, les complications survenues durant le premier mois postopératoire étaient de grade I ou II chez 328 patients (18,2%) et de grade III ou IV chez 262 patients (14,6%).

Parmi les variables peropératoires et postopératoires décrites dans cette étude, l'analyse univariée mettait en évidence comme facteurs de mauvais pronostic sur la survie globale un envahissement tumoral d'un organe adjacent ($p<0,001$), la découverte de métastase à distance ($p<0,001$) et la présence d'ascite et/ou de carcinose localisée ($p<0,001$). De même, la réalisation d'une gastrectomie totale ($p=0,001$), d'un curage ganglionnaire limité de type D1 ($p<0,01$), la survenue d'une complication postopératoire dans les 90 jours ($p<0,001$) et la réalisation d'une chimiothérapie postopératoire ($p=0,027$) avaient une influence négative sur la survie globale.

Tableau 3: Facteurs pronostiques de survie globale per- et postopératoire en analyse univariée.

Variable	N= 1799 (%)	Survie médiane		p
		mois	IC 95%	
Envahissement d'un organe adjacent				<0.001
<i>Non</i>	1548 (85.4)	41.3	34.6 - 48	
<i>Oui</i>	251 (14.6)	14.6	12.4 - 16.8	
Métastase à distance				<0.001
<i>Non</i>	1732 (96.3)	36.9	32.5 - 41.2	
<i>Oui</i>	67 (3.7)	10.5	8.5 - 12.5	
Ascite / Carcinose				<0.001
<i>Non</i>	1672 (92.9)	39.2	34.1 - 44.2	
<i>Oui</i>	127 (7.1)	11.6	10 - 13.2	
Gastrectomie				0.001
<i>Totale</i>	979 (54.4)	30.2	25.9 - 34.6	
<i>Subtotale</i>	820 (45.6)	39.3	29.2 - 49.3	
Etendue du curage ganglionnaire				<0.001
<i>D1 (entre 15 et 24 gg prélevés)</i>	383 (21.3)	26.6	21.5 - 31.8	
<i>D2 (plus de 25 gg prélevés)</i>	1230 (68.4)	40.1	34.3 - 46	
<i>Données manquantes</i>	186 (10.3)			
Complications postopératoires				<0.001
<i>Non</i>	985 (54.8)	43.2	36.2 - 50.1	
<i>Oui</i>	814 (45.2)	24.9	20.8 - 29	
Chimiothérapie postopératoire				0.027
<i>Non</i>	1174 (65.3)	40.8	33.7 - 47.9	
<i>Oui</i>	625 (34.7)	28.9	25.5 - 32.3	

gg: ganglions

3. Analyse histologique

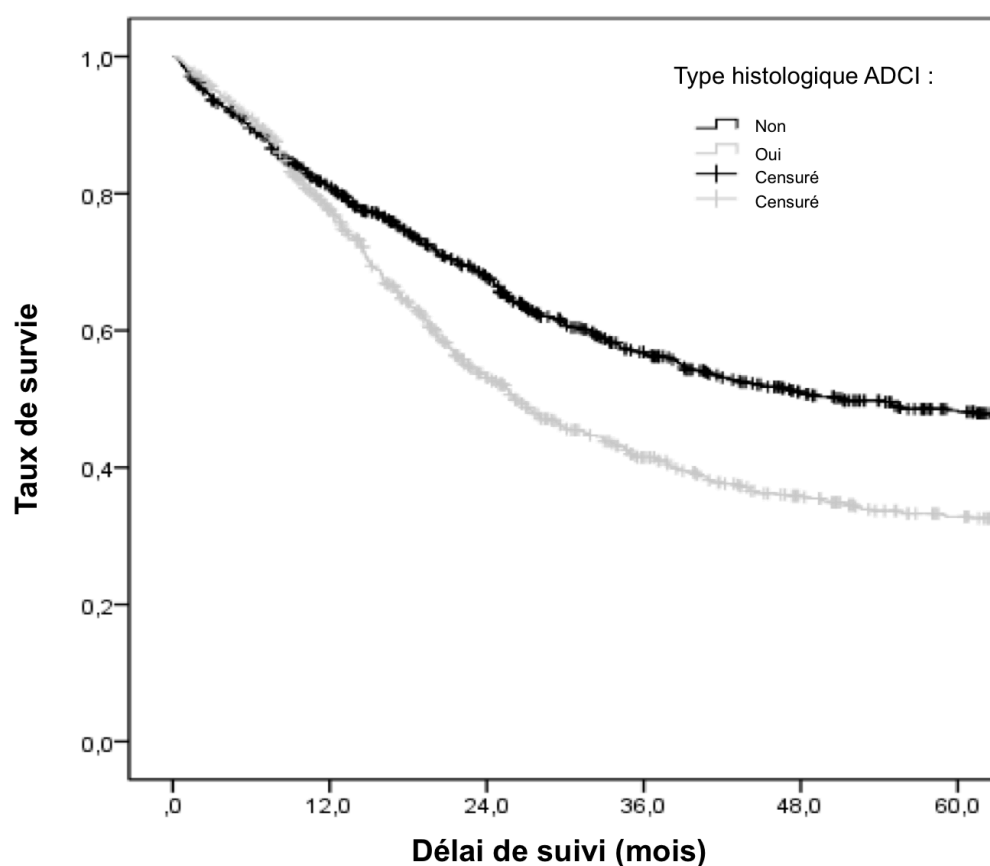
Parmi les 1799 patients inclus, un adénocarcinome à cellules indépendantes (ADCI) était trouvé chez 899 patients (50,0%) contre 900 patients présentant un adénocarcinome non à cellules indépendantes (non-ADCI) (tableau 4). Pour 19,5% des patients, la tumeur gastrique était considérée à l'analyse histologique comme un cancer gastrique superficiel (Early Gastric Cancer des Japonais) c'est à dire pT0, pTis ou pT1. Une tumeur d'évolution intrapariétale plus avancée (pT3 ou pT4) était trouvée chez 858 patients (47,7%). Dans la majorité des cas, un envahissement ganglionnaire était observé (64,6%), et 201 patients (11,2%) présentaient une lésion métastatique. La résection était considérée comme R0 chez 1528 patients (85,0%).

Tableau 4: Facteurs pronostiques histologiques de survie globale en analyse univariée

Variable	N= 1799 (%)	Survie médiane mois	IC 95%	p
Stade pT				<0.001
<i>pT0</i>	27 (1.5)	na		
<i>pTis</i>	28 (1.6)	na		
<i>pT1</i>	296 (16.5)	na		
<i>pT2</i>	590 (32.8)	55.4	42 - 68.7	
<i>pT3</i>	604 (33.6)	21	19.1 - 22.8	
<i>pT4</i>	254 (14.1)	16.3	13.5 - 19.1	
Stade pN				<0.001
<i>pN0</i>	637 (35.4)	148.1		
<i>pN1</i>	572 (31.8)	37.7	32.1 - 43.4	
<i>pN2</i>	372 (20.7)	18.8	17 - 20.6	
<i>pN3</i>	218 (12.18)	15.2	12.5 - 17.8	
Stade pM				<0.001
<i>pM0</i>	1598 (88.8)	42.2	35.5 - 48.2	
<i>pM1</i>	201 (11.2)	11.7	10.1 - 13.3	
Stade pTNM				<0.001
<i>Stade I</i>	541 (30.1)	na		
<i>Stade II</i>	310 (17.2)	54.3	13.8 - 94.9	
<i>Stade III</i>	742 (41.2)	22.8	20.9 - 24.8	
<i>Stade IV</i>	206 (11.5)	11.7	10.2 - 13.1	
Type histologique				<0.001
<i>Non-ADCI</i>	900 (50)	51.1	39.2 - 63.1	
<i>ADCI</i>	899 (50)	26.2	23 - 29.4	
Marge de résection				<0.001
<i>R0</i>	1528 (84.9)	47	39.4 - 54.7	
<i>R1</i>	186 (10.3)	15.4	13.4 - 17.3	
<i>R2</i>	85 (4.7)	9	5.9 - 12.1	

na: Survie médiane non atteinte

En analyse univariée, six variables histologiques étaient considérées comme ayant un impact significativement délétère sur la survie globale: une marge de résection chirurgicale envahie (R1 ou R2) ($p<0,001$), un stade pT ($p<0,001$), pN ($p<0,001$) et pM ($p<0,001$) élevé, de même qu'un stade global pTNM élevé ($p<0,001$). Le type histologique "adénocarcinome à cellules indépendantes" était également retrouvé comme facteur de mauvais pronostic sur la survie globale ($p<0,001$). Ainsi, la médiane de survie des patients présentant un cancer non-ADCI était de 51 mois comparée à 26 mois pour les patients ayant une tumeur ADCI. (Figure 12)



Non-ADCI	900	684	512	368	281	223
ADCI	899	657	395	260	191	147

Figure 12: Courbes de survie des patients porteurs d'un adénocarcinome à cellules indépendantes (ADCI) ou non. Le nombre de sujets à risque à chaque intervalle est indiqué dans le tableau sous le graphique.

4. Comparaison des groupes ADCI et non-ADCI

Dans le groupe ADCI la proportion de femmes (40,1%) était plus importante que dans le groupe non-ADCI (31,7%; $p<0,001$). Afin de mieux comprendre le pronostic péjoratif du type histologique ADCI en analyse univariée, nous avons comparé la prévalence des principaux facteurs considérés comme pronostiques de survie, entre les groupes ADCI et non-ADCI (Tableau 5).

Les patients porteurs d'une tumeur ADCI étaient ainsi plus jeunes ($p<0,001$), avec moins fréquemment des co-morbidités sévères ($p<0,001$) mais présentaient plus souvent une dénutrition pré-thérapeutique ($p=0,022$). Un aspect de limite, une tumeur classée en histologie pT3 ou pT4, un envahissement ganglionnaire ou péritonéal étaient également plus fréquemment observés chez les patients porteurs d'un ADCI. Par conséquent, les résections chirurgicales dans ce dernier groupe étaient plus fréquemment considérées comme palliatives (R1 ou R2), et une chimiothérapie postopératoire était plus souvent indiquée.

Tableau 5: Répartition des facteurs pronostiques de survie globale entre les groupes ADCI et non-ADCI

Variable	Non-ADCI N=900	ADCI N=899	p
Sexe masculin	618 (68.7)	539 (59.9)	<0.001
Age > 60 ans	697 (77.4)	502 (55.8)	<0.001
Score ASA			<0.001
1	212 (23.5)	306 (34)	
2	430 (47.8)	402 (44.7)	
3	238 (26.4)	180 (20)	
4	20 (2.3)	11 (1.3)	
Dénutrition (données manquantes dans 144 cas)	150 (17.9)	183 (22.4)	0.022
Stade préthérapeutique cTNM			<0.001
Stade I	275 (30.6)	195 (21.7)	
Stade II	211 (23.4)	185 (20.6)	
Stade III	387 (43)	471 (52.4)	
Stade IV	27 (3)	48 (5.3)	
Aspect de limite	19 (2.1)	222 (24.7)	<0.001
Chimiothérapie pré-opératoire	131 (14.6)	159 (17.7)	0.071
Envahissement d'organes adjacents	107 (11.9)	144 (16)	0.011
Métastases à distance	34 (3.8)	33 (3.7)	0.905
Ascite / Carcinose	39 (4.3)	88 (9.8)	<0.001
Gastrectomie totale	433 (48.1)	546 (60.7)	<0.001
Curage ganglionnaire de type D2 (données manquantes dans 186 cas)	580 (73.1)	650 (79.3)	0.004
Complications postopératoires (90 jours)	427 (47.4)	387 (43)	0.061
Chimiothérapie postopératoire	251 (27.9)	374 (41.6)	<0.001
Stade pT			<0.001
pT0 - pTis - pT1	212 (23.5)	139 (15.5)	
pT2	338 (37.5)	252 (28)	
pT3	243 (27)	361 (40.2)	
pT4	107 (14.8)	147 (21.1)	
Stade pN			<0.001
pN0	396 (44)	241 (26.8)	
pN1	290 (32.2)	282 (31.4)	
pN2	162 (18)	210 (23.4)	
pN3	52 (5.8)	166 (18.5)	
Stade pM1	79 (8.8)	122 (13.6)	0.001
Stade pTNM			<0.001
Stade I	334 (37.1)	207 (23)	
Stade II	179 (19.9)	131 (14.6)	
Stade III	308 (34.2)	434 (48.3)	
Stade IV	79 (8.8)	127 (14.1)	
Résection R1-R2	89 (9.9)	182 (20.2)	<0.001

Score ASA: Score de l'American Society of Anesthesiology

Ces différences entre les groupes ADCI et non-ADCI pourraient jouer le rôle de facteurs confondants et ainsi expliquer le rôle pronostique péjoratif du type histologique ADCI retrouvé en analyse univariée. Afin de préciser le rôle pronostique propre du type histologique sur la survie globale des patients porteurs d'un adénocarcinome gastrique, nous avons réalisé une analyse multivariée incluant

l'ensemble de ces facteurs potentiellement confondants, ainsi que les facteurs pronostiques décrits dans les chapitres précédents.

5. Analyse multivariée des facteurs pronostiques indépendants de survie

globale

En analyse multivariée, le type de gastrectomie réalisée (totale ou subtotale) ne ressortait pas comme étant un facteur pronostique indépendant de survie globale, de même que la réalisation ou non d'une chimiothérapie préopératoire (tableau 6). A l'inverse, la chimiothérapie postopératoire qui semblait être un facteur de mauvais pronostic en analyse univariée, était identifié comme facteur de bon pronostic en analyse multivariée (HR=6,16; p=0,002).

L'ensemble des 12 autres variables constituant le modèle final de Cox restait associé, de façon statistiquement significative à une survie globale amoindrie. Ainsi, le type histologique ADCI restait un facteur indépendant de faible survie globale en analyse multivariée (HR=1,182 ; p=0,041).

Tableau 6: Analyse multivariée des facteurs pronostiques de survie globale sur la série globale

Variable	X²	HR	IC 95%	p
Age >60 ans	10.225	1.330	1.117 - 1.584	0.001
Score ASA	20.531	1.265	1.143 - 1.401	<0.001
Denutrition	17.760	1.432	1.212 - 1.692	<0.001
Chimiothérapie préopératoire	3.437	1.207	0.989 - 1.474	0.064
Aspect de linite	5.133	1.252	1.031 - 1.521	0.023
Envahissement d'organes adjacents	9.780	1.360	1.122 - 1.650	0.002
Type de gastrectomie (totale vs subtotale)	0.048	1.018	0.869 - 1.193	0.826
Type de curage ganglionnaire (D1 vs D2)	8.640	0.770	0.647 - 0.917	0.003
Complications postopératoires (90 jours)	15.443	1.334	1.155 - 1.540	<0.001
Chimiothérapie postopératoire	7.137	0.802	0.683 - 0.943	0.008
Tumeur ADCI	4.182	1.182	1.007 - 1.387	0.041
Stade pT	25.990	1.243	1.143 - 1.352	<0.001
Stade pN	153.842	1.638	1.515 - 1.771	<0.001
Stade pM	4.326	1.257	1.013 - 1.560	0.038
Résection incomplète (R1 ou R2)	18.469	1.372	1.188 - 1.585	<0.001

6. Facteurs pronostiques distincts des tumeurs ADCI et non-ADCI

Puisque le type histologique ADCI constitue un facteur significatif et indépendant de mauvais pronostic pour la survie globale, et puisque son mode de révélation (caractéristiques des patients, stade histologique au moment du diagnostic) diffère de celui du type histologique non-ADCI, nous avons tenté de déterminer si ces deux types histologiques ne possédaient pas des facteurs pronostiques propres.

Pour cela nous avons réalisé une analyse multivariée en sous-groupes en fonction du type histologique (tableau 7).

Dans le groupe non-ADCI, les facteurs indépendants de mauvais pronostic dégagés par l'analyse multivariée étaient un score ASA élevé, l'existence d'une dénutrition préthérapeutique, un curage ganglionnaire limité (type D1), l'existence de complications postopératoires, un stade histologique pT et pN élevé, et des marges de résection envahies (résection de type R1 ou R2). La réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante constituait également un facteur de mauvais pronostic, alors que la réalisation d'une chimiothérapie postopératoire était associée à une meilleure survie globale.

Dans le groupe des patients ayant une tumeur ADCI, les facteurs indépendants de mauvais pronostic différaient en partie. Ainsi, un âge supérieur à 60 ans, un aspect de limite et l'envahissement d'un organe adjacent constituaient des facteurs pronostiques importants. Au contraire, l'administration préopératoire ou postopératoire de chimiothérapie n'influait pas, de manière statistiquement significative, la survie globale des patients opérés d'un ADCI gastrique.

Tableau 7: Analyse multivariée des facteurs pronostiques indépendants de survie globale dans les sous-groupes de patients ayant un adénocarcinome à cellules indépendante (ADCI) ou non (non-ADCI)

Groupe	Variable	X ²	HR	IC 95%	p
Non-ADCI	Age >60 ans	0.809	1.149	0.849 - 1.553	0.368
	Score ASA	14.532	1.343	1.154 - 1.563	<0.001
	Dénutrition	17.913	1.767	1.358 - 2.300	<0.001
	Chimiothérapie préopératoire	6.575	1.515	1.103 - 2.082	0.010
	Aspect de linite	0.028	0.947	0.503 - 1.784	0.867
	Envahissement d'organe adjacent	1.850	1.232	0.912 - 1.664	0.174
	Type de gastrectomie (totale vs subtotale)	1.115	1.131	0.900 - 1.423	0.291
	Curage ganglionnaire (D1 vs D2)	4.802	0.752	0.583 - 0.970	0.028
	Complication postopératoire (90 jours)	8.600	1.399	1.118 - 1.750	0.003
	Chimiothérapie postopératoire	7.660	0.692	0.534 - 0.898	0.006
	Stade pT	7.186	1.180	1.045 - 1.331	0.007
	Stade pN	69.007	1.729	1.520 - 1.968	<0.001
	Stade pM	1.809	1.281	0.893 - 1.837	0.179
	Résection incomplète (R1 ou R2)	13.151	1.518	1.211 - 1.902	<0.001
ADCI	Age >60 ans	14.133	1.513	1.219 - 1.877	<0.001
	Score ASA	5.231	1.179	1.024 - 1.358	0.022
	Dénutrition	5.249	1.291	1.038 - 1.606	0.022
	Chimiothérapie préopératoire	0.205	1.062	0.819 - 1.376	0.651
	Aspect de linite	5.406	1.291	1.041 - 1.601	0.020
	Envahissement d'organe adjacent	9.960	1.500	1.166 - 1.930	0.002
	Type de gastrectomie (totale vs subtotale)	0.841	0.900	0.718 - 1.128	0.359
	Curage ganglionnaire (D1 vs D2)	4.350	0.774	0.609 - 0.985	0.037
	Complication postopératoire (90 jours)	7.036	1.297	1.070 - 1.572	0.008
	Chimiothérapie postopératoire	1.609	0.873	0.708 - 1.077	0.205
	Stade pT	22.094	1.336	1.184 - 1.508	<0.001
	Stade pN	84.998	1.592	1.442 - 1.757	<0.001
	Stade pM	2.169	1.229	0.934 - 1.617	0.141
	Résection incomplète (R1 ou R2)	6.070	1.272	1.050 - 1.539	0.014

DISCUSSION

Malgré l'amélioration constante des outils diagnostiques et l'évolution de la prise en charge thérapeutique du cancer de l'estomac en Europe, depuis 2005, le pronostic de ce cancer reste sombre, avec un taux de survie à cinq ans, tous stades confondus, de seulement 25%⁵. De plus, alors que l'incidence globale des adénocarcinomes gastriques semble diminuer en Europe depuis plusieurs années, l'incidence spécifique des adénocarcinomes à cellules indépendantes (ADCI) est en constante augmentation, représentant jusqu'à 45% des cancers gastriques dans certaines séries occidentales récentes⁶². De par son pronostic supposé plus sombre, cette augmentation de la proportion d'ADCI parmi les adénocarcinomes gastriques a donc été évoquée comme potentiellement responsable de l'absence d'amélioration de la survie, observée depuis 25 ans en Occident. Cependant, peu d'études soutiennent cette hypothèse, en particulier en Europe où une seule étude rétrospective cas-témoins est disponible sur le sujet⁷⁸.

En se basant sur l'analyse d'une large cohorte multicentrique de 1799 patients, opérés à visée curative d'un cancer de l'estomac entre Janvier 1997 et Mars 2010, nous confirmons la valeur pronostique péjorative du type histologique ADCI sur la survie globale (HR=1.182; p=0,041), qui persiste en analyse multivariée après ajustement sur les autres principaux facteurs de risque de mortalité que sont la dénutrition, l'aspect de l'incision, la radicalité de la résection, l'extension tumorale intrapariétale (stade pT), l'envahissement ganglionnaire (stade pN) et la présence de métastases à distance.

Les résultats publiés concernant la valeur pronostique des différents types histologiques rencontrés dans les cancers gastriques apparaissent contradictoires et semblent influencés par la classification histologique utilisée (classification de Lauren⁶⁰ ou classification de l'OMS⁷⁵) et par le stade d'évolution du cancer de l'estomac (cancer superficiel ou cancer invasif).

Ainsi, alors que l'ensemble des publications s'accordent sur le caractère péjoratif de l'adénocarcinome gastrique de type diffus de la classification de Lauren^{63,79}, incluant le type histologique ADCI de la classification OMS, la valeur pronostique propre de ce dernier reste discutée.

Dans les études s'intéressant uniquement aux cancers gastriques superficiels (Early Gastric Cancer), principalement réalisées en Asie, il est régulièrement rapporté que le pronostic du type histologique ADCI est plus favorable que celui des autres types histologiques^{67,80-83}. Cette différence semble pouvoir s'expliquer par une plus faible diffusion intrapariétale des ADCI superficiels, plus souvent limitée à la muqueuse gastrique, et par un plus faible taux d'envahissement ganglionnaire, mais aussi par la survenue de ce type histologique chez des patients plus jeunes⁸⁴.

Au contraire, pour les patients ayant un cancer gastrique invasif, la valeur pronostique du type histologique ADCI reste controversée. De nombreuses études asiatiques ont ainsi mis en évidence que les ADCI étaient plus souvent diagnostiqués à un stade tardif, avec une plus grande proportion de tumeurs envahissant la sous-séreuse (pT3) voire la séreuse (pT4) et un plus fort taux d'extension ganglionnaire^{80,85-87}. Chen-Li et al. ont montré que parmi 4 759 adénocarcinomes gastriques invasifs étudiés, la proportion de tumeurs classées pT3 ou pT4 étaient plus importante dans le groupe ADCI (76,3% vs. 72,9%; $p < 0,001$). De même, plus de 3 ganglions métastastiques avaient été observés chez 41,2% des patients porteurs d'un ADCI contre 34% dans le groupe non-ADCI, dans cette même étude ($p < 0,001$). Par ailleurs, une carcinose péritonéale était plus fréquemment découverte lors de la chirurgie chez les patients avec un cancer de type ADCI. En lien avec ces résultats, la majorité des études asiatiques démontraient que le type histologique ADCI était associé à des tumeurs de stade TNM plus élevé, ce qui aboutissait plus fréquemment à des résections chirurgicales incomplètes et à une survie globale amoindrie en analyse univariée^{64,68,70,80,85}.

Bien que les caractéristiques des adénocarcinomes gastriques semblent différer entre les pays asiatiques et les pays occidentaux⁸⁸⁻⁹⁰, les cinq études réalisées en Europe et aux Etats-Unis retrouvent des résultats semblables aux études asiatiques concernant les caractéristiques cliniques et histologiques des ADCI^{66,78,91-93}. De façon similaire à ces études, nous mettons également en évidence une association forte entre le type histologique ADCI et un faible taux de résection curative R0 (79,8% vs 90,1% ; $p < 0,001$), ainsi qu'une survie globale médiane plus faible chez ces patients (26 mois vs 51 mois ; $p < 0,001$) en analyse univariée. Cette diminution observée de la survie médiane par rapport aux patients non-ADCI s'explique, au moins en partie, par une plus grande proportion de tumeurs envahissant les organes adjacents (16% vs 11,9%, $p = 0,011$), par des tumeurs plus souvent linitiques (24,7% vs 2,1% ; $p < 0,001$) mais aussi par une extension ganglionnaire (73,2% vs 56% ; $p < 0,001$) et péritonéale (9,8% vs 4,3% ; $p < 0,001$) plus fréquente.

Cependant, malgré l'inclusion dans l'analyse multivariée de tous ces facteurs potentiellement confondants, le type histologique ADCI y conserve son caractère péjoratif sur la survie globale, soulignant la valeur pronostique forte et indépendante du type histologique sur la survie globale des patients opérés à visée curative d'un cancer de l'estomac. Ce résultat est en accord avec l'étude unicentrique rétrospective cas-témoins réalisée par Piessen et al. à partir d'une série de 180 patients⁹⁴, mais également avec deux séries asiatiques dans lesquelles l'analyse multivariée montre un rôle délétère du type histologique ADCI sur la survie globale, même si ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs (HR=1.263; p=0.068 dans l'étude publiée par Zhang⁶⁴, et HR=1.171; p=0.081 dans l'étude publiée par Jiang⁹⁵).

Parmi les cinq études disponibles évaluant l'impact pronostique du type histologique ADCI sur la survie globale et utilisant une analyse multivariée afin de limiter les biais potentiels induits par certains facteurs confondants, seule une provient d'une équipe occidentale. Ce travail réalisé par Taghavi et al. à partir d'une base de données SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) regroupant 17 registres de cancérologie, soit 10 246 patients suivis pour adénocarcinome de l'estomac entre 2004 et 2007, ne trouve aucune association entre le type histologique ADCI et une moindre survie, que ce soit en analyse univariée ou en analyse multivariée⁹¹. Cette discordance entre nos résultats et cette étude peut s'expliquer par différents facteurs. Tout d'abord, l'analyse de plusieurs registres de cancérologie limite le recueil exhaustif de données et par conséquent l'inclusion dans l'analyse multivariée de certains facteurs pronostiques reconnus tels que la radicalité de la résection (R0 vs R1/R2), l'étendue du curage ganglionnaire réalisé (D1 vs D2) et l'existence de complications postopératoires. Ensuite les tumeurs des patients inclus dans cette étude américaine n'ont pas toutes été réséquées, ce qui restreint la comparabilité avec notre population. Enfin, les stratégies thérapeutiques employées aux Etats-Unis et dans cette étude (principalement la radio-chimiothérapie postopératoire⁹⁶) différent de celles utilisées en France et en Europe et analysées dans notre série (chirurgie d'emblée ou chimiothérapie périopératoire^{58,59}).

Parmi les autres facteurs pronostiques indépendants de survie globale trouvés dans notre étude, trois correspondent à des caractéristiques propres au patient : l'âge supérieur à 60 ans (HR=1,33, p=0,001), un score ASA élevé (HR=1.265, p<0,001) et l'existence d'une dénutrition préopératoire (HR=1.432 ; p<0,001). Alors que l'âge est généralement considéré comme un facteur pronostique de survie globale et inclus systématiquement dans les analyses multivariées, les 2 autres facteurs

pronostiques n'ont jamais été pris en compte dans aucune étude avec analyse multivariée, ni dans aucun score pronostique ou nomogramme évaluant la survie des patients opérés pour cancer gastrique^{97,98}. Pourtant cette dénutrition, retrouvée chez 21% des patients ayant un cancer dans l'étude de Kruizenga et dans des proportions identiques dans notre travail, est reconnue comme associée à une augmentation de la mortalité après chirurgie oncologique dans plusieurs travaux⁹⁹⁻¹⁰². Les prochaines études cherchant à identifier les facteurs pronostiques de survie globale et sans récurrence devront donc s'attacher à recueillir les données concernant le statut nutritionnel et les comorbidités des patients, comme nous l'avons réalisé ici.

Dans l'analyse multivariée que nous avons réalisée sur l'ensemble des patients étudiés, il est intéressant de noter que la chimiothérapie adjuvante apparaît comme étant un facteur indépendant de bon pronostic comparée à la chirurgie seule (HR=0,802 ; p=0,008). Cet effet bénéfique est également retrouvé dans deux méta-analyses récentes effectuées sur données individuelles^{103,104}, avec des Hazard Ratio comparables à celui de notre étude (HR=0.85 dans la méta-analyse de Diaz-Nieto, et HR=0,82 dans la méta-analyse de Paoletti). Les résultats de l'essai CLASSIC¹⁰⁵, étude contrôlée randomisée de phase 3, démontrant le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par capecitabine et oxaliplatine à la suite d'une gastrectomie avec curage ganglionnaire D2 par rapport à la chirurgie seule, confortent également notre résultat sur l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante après gastrectomie pour adénocarcinome.

Bien que la chimiothérapie périopératoire soit devenue le traitement de référence de l'adénocarcinome gastrique résecable de stade TNM supérieur au stade Ia⁵³, le bénéfice propre de la chimiothérapie préopératoire et de la chimiothérapie postopératoire n'a jamais été évalué. Dans les 2 essais de phase 3 évaluant cette stratégie thérapeutique par rapport à une gastrectomie seule^{58,59}, 40% des patients inclus dans le groupe chimiothérapie périopératoire ont reçu l'ensemble de la séquence thérapeutique (chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie puis chimiothérapie adjuvante), aboutissant à un bénéfice sur la survie à 5 ans de moins de 15%, pour l'ensemble des patients étudiés (étude en intention de traiter). Il n'existe, à ce jour, aucune analyse per-protocole évaluant le bénéfice en survie des patients ayant reçu uniquement la chimiothérapie préopératoire.

Dans notre étude rétrospective, nous mettons en évidence un bénéfice de la chimiothérapie postopératoire par rapport à la chimiothérapie préopératoire. Cette observation peut être due à différents biais en lien avec le caractère rétrospectif de notre étude. Ainsi, seuls les patients en bon état général et n'ayant pas rencontré de complication postopératoire sévère étaient à même de recevoir une chimiothérapie adjuvante, sélectionnant de ce fait les meilleurs candidats à une survie prolongée. Par conséquent, le bénéfice propre de la chimiothérapie adjuvante au cours d'une stratégie thérapeutique de chimiothérapie péri-opératoire doit être confirmé dans les études à venir, en évaluant notamment l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante seule par rapport à une chimiothérapie péri-opératoire (analyse per protocole).

Les différences observées dans l'épidémiologie, le type de patients atteints, le mode de révélation et les caractéristiques tumorales entre les adénocarcinomes à cellules indépendantes et les autres types histologiques d'adénocarcinomes, la valeur pronostique indépendante du type histologique ADCI sur la survie globale et les différences génétiques et moléculaires décrites¹⁰⁶ entre les différents types histologiques d'adénocarcinomes gastriques soutiennent le concept selon lequel les ADCI devraient être considérés comme une entité distincte parmi les adénocarcinomes gastriques. A la lumière de ce nouveau concept, nous avons réalisé deux analyses multivariées afin de dégager des facteurs pronostiques propres et indépendants de survie globale parmi les sous-groupes ADCI et non-ADCI.

De façon intéressante, alors que les facteurs pronostiques classiques, tel que le statut nutritionnel préthérapeutique, l'étendue du curage ganglionnaire, l'existence de complications postopératoires, l'extension tumorale intrapariétale (pT) et ganglionnaire (pN), et la radicalité de la résection apparaissent effectivement comme ayant un impact sur la survie globale dans les 2 sous-groupes (ADCI et non-ADCI), certains facteurs n'ont une valeur pronostique statistiquement significative que dans l'un des deux groupes. Ainsi, l'aspect de limite (HR=1,291; $p=0,02$), l'envahissement d'un organe adjacent (HR=1,500; $p=0,002$) et l'âge supérieur à 60 ans (HR=1.513; $p<0.001$) n'altèrent la survie que pour les patients ayant un ADCI. Au contraire, la prescription d'une chimiothérapie péri-opératoire ne semble influencer la survie que chez les patients présentant un adénocarcinome non ADCI (de façon péjorative pour la chimio préopératoire et bénéfique pour la chimiothérapie post-opératoire). Dans notre étude, la réalisation d'une chimiothérapie préopératoire n'influence donc pas de façon négative la survie des patients ayant un ADCI, comme l'avait suggéré l'étude rétrospective multicentrique de Messenger et al⁷¹ en comparant la survie globale de patients opérés d'un ADCI et

traité, ou non, par une chimiothérapie péri-opératoire. Ces résultats contradictoires peuvent tout d'abord s'expliquer par l'inclusion, dans l'analyse de Messenger, de patients porteurs d'un adénocarcinome de la jonction oeso-gastrique, lésion considérée comme différente des tumeurs gastriques dans certains travaux récents⁷⁸. De plus, certains facteurs pronostiques importants tels que l'âge, l'envahissement d'organes de voisinage et l'étendue du curage ganglionnaire n'ont pas été inclus dans le modèle de Cox utilisé dans l'étude précédente. Nous avons également préféré inclure séparément les différentes composantes du stade histologique TNM plutôt que le stade global, du fait d'inadéquations entre certains stades histologiques et le pronostic de survie démontrées dans plusieurs études^{107,108}. Enfin, bien que dans notre travail, la chimiothérapie préopératoire ne semble pas apporter un bénéfice de survie au patient porteur d'un ADCl, il n'y pas d'effet péjoratif observé, au contraire du groupe contrôle non-ADCl. Toutefois, du fait du caractère rétrospectif de notre étude, nous ne pouvons pas exclure la présence de plusieurs biais de sélection et d'attribution des traitements qui ont pu orienter les résultats présentés ici, malgré la réalisation d'analyses multivariées limitant leurs effets. Afin de déterminer au mieux la sensibilité des ADCl à la chimiothérapie pré- et postopératoire, une étude prospective randomisée multicentrique a été initiée par le groupe FREGAT (NCT01717924¹⁰⁹) dont les inclusions ont débuté.

CONCLUSION

Bien que l'adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes soit plus fréquemment diagnostiqué chez des patients dénutris, sous forme de linéite et à un stade plus avancé que les autres types histologiques d'adénocarcinome gastrique, notre étude démontre la valeur pronostique indépendante de ce type histologique sur la survie globale des patients opérés d'un cancer gastrique à visée curative. Du fait de son pronostic spécifique, mais également de son épidémiologie et des caractéristiques moléculaires et génétiques qui lui sont propres, ce type histologique doit être considéré comme une pathologie distincte parmi les cancers gastriques, avec ses propres facteurs pronostiques.

Les prochains travaux portant sur la chimiosensibilité des adénocarcinomes gastriques et sur les bénéfices apportés par la chimiothérapie (néo)adjuvante devront donc tenir compte de ces différences dans les critères de stratification à retenir. Par ailleurs, alors que la chimiothérapie péri-opératoire constitue le traitement de référence de tout adénocarcinome gastrique résécable, l'absence de bénéfice observé dans ce travail, chez les patients atteints d'un adénocarcinome à cellules indépendantes, incite au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques spécifiques de l'ADCI. Les effets de ces nouvelles thérapeutiques devront alors être évalués en tenant compte des facteurs pronostiques propres à l'ADCI décrits dans notre étude.

RÉFÉRENCES

1. Ferlay, J. *et al.* Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. *Lyon, Fr. Int. Agency Res. Cancer* (2013).
2. Bertuccio, P. *et al.* Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int. J. Cancer* **125**, 666–73 (2009).
3. INCa. *La situation du cancer en France en 2012*. (2012).
4. Pisani, P., Parkin, D. M., Bray, F. & Ferlay, J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int. J. Cancer* **83**, 18–29 (1999).
5. De Angelis, R. *et al.* Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCORE–5-a population-based study. *Lancet Oncol.* **15**, 23–34 (2014).
6. Marshall, B. J. & Warren, J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* **1**, 1311–5 (1984).
7. The EUROGAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* **341**, 1359–62 (1993).
8. Nomura, A. *et al.* *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among japanese americans in Hawaii. ... *Engl. J. ...* **325**, 1132 – 1136 (1991).
9. Parsonnet, J. *et al.* *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. ... *Engl. J. ...* **325**, 1127 – 1131 (1991).
10. Group, C. C. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* **49**, 347–53 (2001).
11. Watanabe, T., Tada, M., Nagai, H., Sasaki, S. & Nakao, M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* **115**, 642–8 (1998).
12. Yamaoka, Y., Kato, M. & Asaka, M. Geographic Differences in Gastric Cancer Incidence Can be Explained by Differences between *Helicobacter pylori* Strains. *Intern. Med.* **47**, 1077–1083 (2008).
13. Huang, J. Q., Zheng, G. F., Sumanac, K., Irvine, E. J. & Hunt, R. H. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* **125**, 1636–1644 (2003).
14. Rhead, J. L. *et al.* A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology* **133**, 926–36 (2007).
15. Miehlik, S. *et al.* The *Helicobacter pylori* vacA s1, m1 genotype and cagA is associated with gastric carcinoma in Germany. *Int. J. Cancer* **87**, 322–7 (2000).
16. Palli, D. Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. *J. Gastroenterol.* **35 Suppl 1**, 84–9 (2000).
17. Correa, P., Haenszel, W., Cuello, C., Tannenbaum, S. & Archer, M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* **2**, 58–60 (1975).
18. Nagini, S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J. Gastrointest. Oncol.* **4**, 156–69 (2012).
19. Fox, J., Dangler, C., Taylor, N. & King, A. High-Salt Diet Induces Gastric Epithelial Hyperplasia and Parietal Cell Loss , and Enhances *Helicobacter pylori* Colonization in C57BL / 6 Mice. *Cancer Res.* **59**, 4823–4828 (1999).
20. La Vecchia, C., Negri, E., D’Avanzo, B. & Franceschi, S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br. J. Cancer* **62**, 136–7 (1990).
21. Serafini, M. *et al.* Dietary total antioxidant capacity and gastric cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int. J. Cancer* **131**, E544–54 (2012).
22. Serafini, M., Bellocco, R., Wolk, A. & Ekström, A. M. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology* **123**, 985–991 (2002).
23. You, W. *et al.* Gastric Dysplasia and Gastric Cancer : *Helicobacter pylori* , Serum Vitamin C , and Other Risk Factors Background : Gastric cancer is generally thought to arise through a series of gastric mucosal changes , but the de- are not well understood . To identi. **7244**, (1990).
24. Haenszel, W. & Kurihara, M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J. Natl. Cancer Inst.* **40**, 43–68 (1968).
25. González, C. a *et al.* Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int. J. Cancer* **107**, 629–34 (2003).
26. Nomura, A., Grove, J. S., Stemmermann, G. N. & Severson, R. K. A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption. *Cancer Res.* **50**, 627–31 (1990).
27. Zanghieri, G. *et al.* Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer* **66**, 2047–51 (1990).

28. Vasen, H. F. *et al.* Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* **110**, 1020–7 (1996).
29. Hsing, A. W. *et al.* Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer* **71**, 745–50 (1993).
30. Roseau, G., Lepout, J. & Cerf, M. [Malignant degeneration of Ménétrier disease]. *Ann. Gastroenterol. Hepatol. (Paris)*. **23**, 247–9 (1987).
31. Tersmette, A. C. *et al.* Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res.* **50**, 6486–9 (1990).
32. Brown, J. & Winkelmann, R. K. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)*. **47**, 33–51 (1968).
33. Dantzig, P. I. Sign of Leser-Trélat. *Arch. Dermatol.* **108**, 700–1 (1973).
34. Antman, K. H., Skarin, A. T., Mayer, R. J., Hargreaves, H. K. & Canellos, G. P. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine (Baltimore)*. **58**, 377–84 (1979).
35. Wakashin, M. *et al.* Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. *Gastroenterology* **78**, 749–56 (1980).
36. Sack, G. H., Levin, J. & Bell, W. R. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)*. **56**, 1–37 (1977).
37. Tatsuta, M., Ishii, H., Okuda, S., Oshima, a & Taniguchi, H. Prospective evaluation of diagnostic accuracy of gastrofiberscopic biopsy in diagnosis of gastric cancer. *Cancer* **63**, 1415–20 (1989).
38. Graham, D. Y., Schwartz, J. T., Cain, G. D. & Gyorkey, F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* **82**, 228–31 (1982).
39. Ziegler, K. *et al.* Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut* **34**, 604–10 (1993).
40. Minami, M., Kawauchi, N., Itai, Y., Niki, T. & Sasaki, Y. Gastric tumors: radiologic-pathologic correlation and accuracy of T staging with dynamic CT. *Radiology* **185**, 173–8 (1992).
41. Cho, J. S. *et al.* Preoperative assessment of gastric carcinoma: value of two-phase dynamic CT with mechanical iv. injection of contrast material. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **163**, 69–75 (1994).
42. Botet, J. F. *et al.* Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* **181**, 426–32 (1991).
43. Akahoshi, K. *et al.* Preoperative evaluation of gastric cancer by endoscopic ultrasound. *Gut* **32**, 479–82 (1991).
44. Cardoso, R. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. *Gastric Cancer* **15 Suppl 1**, S19–26 (2012).
45. Burke, E. C., Karpeh, M. S., Conlon, K. C. & Brennan, M. F. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann. Surg.* **225**, 262–7 (1997).
46. Muntean, V. *et al.* Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy. *J. Gastrointestin. Liver Dis.* **18**, 189–95 (2009).
47. D'Ugo, D. M. *et al.* Selection of locally advanced gastric carcinoma by preoperative staging laparoscopy. *Surg. Endosc.* **11**, 1159–62 (1997).
48. Gouzi, J. L. *et al.* Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann. Surg.* **209**, 162–6 (1989).
49. Bozzetti, F. *et al.* Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann. Surg.* **230**, 170–8 (1999).
50. Cuschieri, A. *et al.* Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* **347**, 995–9 (1996).
51. Hartgrink, H. H. *et al.* Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J. Clin. Oncol.* **22**, 2069–77 (2004).
52. Songun, I., Bonenkamp, J. J., Hermans, J., van Krieken, J. H. & van de Velde, C. J. Prognostic value of resection-line involvement in patients undergoing curative resections for gastric cancer. *Eur. J. Cancer* **32A**, 433–7 (1996).
53. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. <http://www.snfge.com/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-2.pdf> 1–26 (2011).
54. Hundahl, S. A., Phillips, J. L. & Menck, H. R. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the “different disease” hypothesis. *Cancer* **88**, 921–32 (2000).

55. Macdonald, J. S. *et al.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* **345**, 725–730 (2001).
56. Smalley, S. R. *et al.* Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J. Clin. Oncol.* **30**, 2327–33 (2012).
57. Lee, J. *et al.* Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* **30**, 268–73 (2012).
58. Cunningham, D. & Allum, W. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* 11–20 (2006).
59. Ychou, M. *et al.* Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* **29**, 1715–21 (2011).
60. Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called Intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* **64**, 31–49 (1965).
61. Chiaravalli, A. M. *et al.* Lower- and higher-grade subtypes of diffuse gastric cancer. *Hum. Pathol.* **40**, 1591–9 (2009).
62. Henson, D. E., Dittus, C., Younes, M., Nguyen, H. & Albores-Saavedra, J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* **128**, 765–70 (2004).
63. Kunz, P. L. *et al.* Long-term survivors of gastric cancer: a California population-based study. *J. Clin. Oncol.* **30**, 3507–15 (2012).
64. Zhang, M., Zhu, G., Zhang, H., Gao, H. & Xue, Y. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with signet ring cell histology. *J Gastrointest Surg* **14**, 601–6 (2010).
65. Maehara, Y. *et al.* Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* **87**, 353–7 (2000).
66. Theuer, C., Nastanski, F., Brewster, W., Butler, J. & Anton-Culver, H. Signet ring cell histology is associated with unique clinical features but does not affect gastric cancer survival. *Am Surg* **65**, 915–921 (1999).
67. Kunisaki, C. *et al.* Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach. *Br J Surg* **91**, 1319–1324 (2004).
68. Yokota, T. *et al.* Signet ring cell carcinoma of the stomach: a clinicopathological comparison with the other histological types. *Tohoku J Exp Med* **186**, 121–30 (1998).
69. Hass, H. G. *et al.* Signet Ring Cell Carcinoma of the Stomach Is Significantly Associated with Poor Prognosis and Diffuse Gastric Cancer (Lauren's): Single-Center Experience of 160 Cases. *Onkologie* **34**, 682–686 (2011).
70. Kim, D. Y. *et al.* Clinicopathological characteristics of signet ring cell carcinoma of the stomach. *ANZ J Surg* **74**, 1060–4 (2004).
71. Messenger, M. *et al.* The Impact of Perioperative Chemotherapy on Survival in Patients With Gastric Signet Ring Cell Adenocarcinoma: A Multicenter Comparative Study. *Ann Surg* **254**, 684–93 (2011).
72. Rougier, P. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma--a phase II trial with combined continuous intravenous 5-fluorouracil and bolus cisplatin. *Eur. J. Cancer* **30A**, 1269–75 (1994).
73. Takiuchi, H., Hirata, I., Kawabe, S., Egashira, Y. & Katsu, K. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor can predict response to 5-fluorouracil and cisplatin in patients with gastric adenocarcinoma. *Oncol. Rep.* **7**, 841–6
74. Japanese Research Society for Gastric cancer. The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology - Part II. *Jpn J Surg* **11**, 140–145 (1981).
75. Watanabe, H., Jass, J. & Sobin, J. in *WHO Int. Histol. Classif. tumors* (Berlin: Springer Verlag 2nd) (1990).
76. Sobin, L., Gospodarowicz, M. & Wittekind, C. *TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition.* 1–336 (2009).
77. Dindo, D., Demartines, N. & Clavien, P.-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg* **240**, 205–213 (2004).
78. Piessen, G. *et al.* Signet ring cell adenocarcinomas: Different clinical-pathological characteristics of oesophageal and gastric locations. *Eur J Surg Oncol.* [Epub ahead of print] (2014). doi:10.1016/j.ejso.2014.04.019
79. Lorenzen, S., Blank, S., Lordick, F., Siewert, J.-R. & Ott, K. Prediction of response and prognosis by a score including only pretherapeutic parameters in 410 neoadjuvant treated gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* **19**, 2119–27 (2012).

80. Kim, J. P., Kim, S. C. & Yang, H. K. Prognostic significance of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Surg Oncol* **3**, 221–7 (1994).
81. Ha, T. K. *et al.* Indication for endoscopic mucosal resection in early signet ring cell gastric cancer. *Ann Surg Oncol* **15**, 508–13 (2008).
82. Huh, C. *et al.* Signet ring cell mixed histology may show more aggressive behavior than other histologies in early gastric cancer. *J Surg Oncol* (2012). doi:10.1002/jso.23261
83. Hyung, W. J. *et al.* Early Gastric Carcinoma with Signet Ring. *Cancer* **94**, 78–83 (2002).
84. Gronnier, C. *et al.* Is the negative prognostic impact of signet ring cell histology maintained in early gastric adenocarcinoma? *Surgery* **154**, 1093–9 (2013).
85. Li, C. *et al.* Advanced gastric carcinoma with signet ring cell histology. *Oncology* **72**, 64–8 (2007).
86. Jiang, H., Zhang, H., Tian, L. & Zhang, X. The difference in clinic-pathological features between signet ring cell carcinoma and gastric mucinous adenocarcinoma. *Tumor* 2625–2631 (2013). doi:10.1007/s13277-013-0812-1
87. Kwon, K.-J. *et al.* Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* **17**, 43–53 (2014).
88. Crew, K. D. & Neugut, A. I. Epidemiology of gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* **12**, 354–62 (2006).
89. Markar, S. R., Karthikesalingam, A., Jackson, D. & Hanna, G. B. Long-term survival after gastrectomy for cancer in randomized, controlled oncological trials: comparison between West and East. *Ann. Surg. Oncol.* **20**, 2328–38 (2013).
90. Shim, J. H. *et al.* Is gastric cancer different in Korea and the United States? Impact of tumor location on prognosis. *Ann. Surg. Oncol.* **21**, 2332–9 (2014).
91. Taghavi, S., Jayarajan, S., Davey, A. & Willis, A. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol* **30**, 3493–8 (2012).
92. Bamboat, Z. M. *et al.* Stage-stratified prognosis of signet ring cell histology in patients undergoing curative resection for gastric adenocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* **21**, 1678–85 (2014).
93. Heger, U. *et al.* Is Preoperative Chemotherapy Followed by Surgery the Appropriate Treatment for Signet Ring Cell Containing Adenocarcinomas of the Esophagogastric Junction and Stomach? *Ann. Surg. Oncol.* (2014). doi:10.1245/s10434-013-3462-z
94. Piessen, G., Messager, M., Leteurtre, E., Jean-Pierre, T. & Mariette, C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg* **250**, 878–87 (2009).
95. Jiang, C.-G. *et al.* Clinicopathologic characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach: results from a Chinese mono-institutional study. *J. Surg. Oncol.* **103**, 700–3 (2011).
96. Macdonald, J. & Smalley, S. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.* **345**, 725–730 (2001).
97. Mariani, L., Miceli, R., Lusa, L., Di Bartolomeo, M. & Bozzetti, F. A modified prognostic score for patients with curatively resected gastric cancer. *Tumori* **91**, 221–6
98. Kattan, M. W., Karpeh, M. S., Mazumdar, M. & Brennan, M. F. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **21**, 3647–50 (2003).
99. Mann, C. D. *et al.* A review of factors predicting perioperative death and early outcome in hepatopancreaticobiliary cancer surgery. *HPB (Oxford)*. **12**, 380–8 (2010).
100. Correia, M. I. T. & Campos, A. C. L. Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: *Nutrition* **19**, 823–825 (2003).
101. Panis, Y., Maggiori, L., Caranhac, G., Bretagnol, F. & Vicaut, E. Mortality after colorectal cancer surgery: a French survey of more than 84,000 patients. *Ann. Surg.* **254**, 738–43; discussion 743–4 (2011).
102. Voron, T. *et al.* Sarcopenia Impacts on Short- and Long-term Results of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* **00**, 1–11 (2014).
103. Diaz-Nieto, R., Orti-Rodríguez, R. & Winslet, M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev* (2013).
104. Paoletti, X. *et al.* Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. *JAMA* **303**, 1729–1737 (2010).
105. Bang, Y.-J. *et al.* Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **379**, 315–21 (2012).
106. Shah, M. a *et al.* Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin. Cancer Res.* **17**, 2693–701 (2011).
107. Zhang, J., Niu, Z., Zhou, Y. & Cao, S. A comparison between the seventh and sixth editions of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against classification of gastric cancer. *Ann. Surg.* **257**, 81–6 (2013).

108. Patel, M. I. *et al.* Seventh edition (2010) of the AJCC/UICC staging system for gastric adenocarcinoma: is there room for improvement? *Ann. Surg. Oncol.* **20**, 1631–8 (2013).
109. Piessen, G. *et al.* Phase II/III multicentre randomised controlled trial evaluating a strategy of primary surgery and adjuvant chemotherapy versus peri-operative chemotherapy for resectable gastric signet ring cell adenocarcinomas - PRODIGE 19 - FFCD1103 - ADCl002. *BMC Cancer* **13**, 281 (2013).

ANNEXE I: Classification anatomopathologique UICC TNM 2009 (7^{ème} édition)⁷⁶

T	Tumeur primitive
Tis	Tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria
T1	Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (= cancer superficiel)
T1a	Tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse
T1b	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur étendue à la musculature
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse
T4	
T4a	Tumeur perforant la séreuse
T4b	Tumeur envahissant un organe de voisinage

N	Adénopathies régionales
Nx	Ganglions non évalués ou moins de 15 ganglions examinés
N0	Pas d'envahissement ganglionnaire
N1	1 à 2 ganglions régionaux métastatiques
N2	3 à 6 ganglions régionaux métastatiques
N3	Plus de 6 ganglions régionaux métastatiques
N3a	7 à 15 ganglions régionaux métastatiques
N3b	Plus de 15 ganglions régionaux métastatiques

M	Métastases à distance
M0	Pas de métastase
M1	Métastase à distance

Stade	TNM
Stade 0	Tis N0 M0
Stade IA	T1 N0 M0
Stade 1B	T1 N1 M0
	T2 N0 M0
Stade IIA	T1 N2 M0
	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Stade IIB	T1 N3 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T4a N0 M0
Stade IIIA	T2 N3 M0
	T3 N2 M0
	T4a N1 M0
Stade IIIB	T3 N3 M0
	T4a N2 M0
	T4b N0,N1 M0
Stade IIIC	T4a N3 M0
	T4b N2,N3 M0
Stade IV	Tous T, Tous N, M1

ANNEXE II: Liste des services de Chirurgie Viscérale participant à l'étude ADCI

Centre Hospitalier	Investigateurs
CHU d'Angers - Angers	Dr Antoine Hamy Dr Jean-Pierre Arnauld Dr Dorothee Brachet
Clinique Jules Verne - Nantes	Dr Jean-Michel Balon Dr Sylvain Fabre
CHU de Nîmes - Nîmes	Pr Frederic Borie Dr Michel Prudhomme
CHU de Toulouse - Toulouse	Pr Nicolas Carrere Dr Damien Louis
CHU Nord Marseille - Marseille	Pr Xavier Benoit D'Journo Dr Pascal-Alexandre Thomas
Institut Paoli Calmette - Marseille	Pr Jean-Robert Delpero Dr Jérôme Guiramand
CHU d'Amiens - Amiens	Pr Jean-Marc Regimbeau Dr Abdenaceur Dhari
CHU de Strasbourg - Strasbourg	Pr Cecile Brigand Dr Manuel Fernandez
CHU de Clermont-Ferrand - Clermont-Ferrand	Dr Renaud Flamein Dr Brigitte Gillet Dr Benjamin Mathieu Dr Denis Pezet
CHU de Montpellier - Montpellier	Dr Aude Glaise Dr Bertrand Millat
CHU de Lille	Pr Christophe Mariette Pr Mathieu Messenger Dr Marie Guilbert Dr Florence Vandois
CHU de Tours - Tours	Dr Noel Hutten Dr Kevin Kraft
CHU de Rouen - Rouen	Dr Francois Michot Dr Basile Tsilividis
CHU Ambroise Paré - Boulogne-Billancourt	Pr Frédérique Peschaud
CHU de Lyon - Lyon	Pr Jean-Yves Mabrut Dr Virginie Pichot-Delahaye
CHU Lariboisière - Paris	Pr Marc Pocard
Institut Gustave Roussy - Villejuif	Dr Diane Goere Dr Amine Souadka
CHU de Rennes - Rennes	Dr Bernard Meunier Dr Thimothée Thiébot
CHU Saint-Antoine - Paris	Pr Francois Paye Dr Jeremie Lefevre
CHU Lyon Sud - Lyon	Pr Olivier Glehen

ANNEXE III: Formulaire de l'étude ADCI du groupe FREGAT - FRENCH

Cahier de recueil de données du protocole ADCI :
Le contingent à cellules indépendantes a-t-il une influence sur le pronostic et la stratégie de traitement dans les adénocarcinomes du tube digestif supérieur ?
 Étude multicentrique, rétrospective, cas-témoin

Instructions de remplissage

- Tous les patients vus dans le centre entre janvier 1997 et janvier 2010 doivent être inclus
- Porteurs d'un adénocarcinome de l'œsophage, de la jonction œsogastrique ou de l'estomac, à cellules indépendantes ou non
- Réséqués ou non
- Des données précises et complètes sont nécessaires pour une analyse de qualité
- Cocher la réponse juste
- En cas de donnée non précisée, mettre NP
- L'ensemble de la fiche papier doit être complété, au stylo à bille, soit 6 pages recto-verso
- Les classifications à utiliser sont détaillées dans les annexes du texte long

Partie 1 Données pré thérapeutiques

Nom centre :

S	t	-	A	N	T	O	I	N	E		
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--

Numéro patient :

--	--	--	--

• Identification du patient

3 premières lettres Nom :

--	--	--

3 premières lettres Prénom :

--	--	--

Sexe Homme = 1 / Femme = 2 :

--

Date de naissance (jj/mm/aaaa) :

--	--	--	--	--	--	--	--

ATCD personnel cancer de cancer digestif :

oui		non	
-----	--	-----	--

ATCD familiaux de digestif :

oui		non	
-----	--	-----	--

Préciser en clair (Type histologique, année, traitement) :

Préciser en clair (Localisation, type histologique, âge au diagnostic) :

• Localisation

☐ Œsophage (De 15 à 35cm des arcades dentaires)
 Distance du pôle supérieur de la lésion par rapport aux AD :

--	--

☐ Jonction œsogastrique (De 35 à 45 cm des AD)
 Distance du pôle supérieur de la lésion par rapport aux AD :

--	--

 Type de Siewert (I, II ou III, cf. annexes)

--

☐ Estomac (Au-delà de 45 cm des AD)

Antre		Petite courbure		Grande courbure		Fundus		Pylore		Pangastrique	
-------	--	-----------------	--	-----------------	--	--------	--	--------	--	--------------	--

• Au moment du diagnostic

Date de la première consultation (jj/mm/aaaa) :

--	--	--	--	--	--	--	--

Score OMS 0, 1, 2, 3 ou 4 :

--

Score ASA 1, 2, 3, 4 ou 5 :

--

% perte de poids (rapport de la perte de poids sur le poids initial en kg) :

☐ De 0 à 10% ☐ De 11 à 15% ☐ De 16 à 20% ☐ Plus de 20%

Marqueurs

ACE (Normale <10) en µg/L : Ca 19.9 (Normale<37) en ku/L :

- **Classification tumorale préthérapeutique**

c TNM (en échoendoscopie ou à défaut en TDM) :

T N M

Hauteur tumorale (Transit, à défaut fibroscopie ou TDM) en cm :

Aspect de limite préopératoire : oui non

Si métastase au diagnostic, localisation:

Foie Poumon Carcinose et/ou ascite Autre Si autre préciser en clair :

- **Biopsie préthérapeutique** Date jj/mm/aaaa :

Le diagnostic d'ADCI a-t-il été posé lors des biopsies

oui non

Partie 2 Traitement

2.1. Traitement néoadjuvant

oui non

(si non : passer à la question 2.2)

Radiothérapie oui non

Dose de radiothérapie (Gy) :

Chimiothérapie oui non

Nombre de cycles

Protocole de chimiothérapie en clair:

Date de début jj/mm/aaaa Date de fin jj/mm/aaaa

Tolérance (cf. classification NCI-CTAE Version 2):

- Bonne (toutes les toxicités sont de grade I ou II)

oui non

- Mauvaise : au moins une toxicité de grade III ou IV

oui non

Si oui préciser :

Bilan post traitement néoadjuvant

oui non

TDM

oui non

Date :

Réponse complète oui non

Régression $\geq 30\%$ oui non

Stabilisation oui non

(Régression <30%
ou augmentation < 20%)

Progression oui non

(Augmentation $\geq 20\%$)

Echo

oui non

Date :

Réponse complète oui non

Régression $\geq 30\%$ oui non

Stabilisation oui non

(régression <30%
ou augmentation < 20%)

Progression oui non

(Augmentation $\geq 20\%$)

Biopsies endoscopiques

oui non

Date :

Positives

oui non

oui non

Passage à un traitement médical exclusif Préciser :

2.2. Chirurgie ☐ oui ☐ non ☐ (si non passer à question 2.4)
► (Joindre une copie du compte rendu opératoire) +++

Date de la chirurgie (jj/mm/aaaa) Chirurgie exploratrice sans ☐ oui ☐ non ☐ exérèse

Abord abdominal ☐ oui ☐ non ☐ ☐ Laparotomie ☐ ☐ Laparoscopie ☐

Abord thoracique ☐ oui ☐ non ☐ ☐ Thoracotomie ☐ ☐ Thoracoscopie ☐

Constatations opératoires

Extension aux organes de voisinage ☐ oui ☐ non ☐ Si oui, préciser :

Métastases ☐ oui ☐ non ☐

Ascite et/ou Carcinose ☐ oui ☐ non ☐ ☐ Localisée ☐ ☐ Généralisée ☐

Chirurgie à visée curative ☐ oui ☐ non ☐

D'une façon générale la stratégie chirurgicale a-t-elle été modifiée en peropératoire par rapport à ce qui était ☐ oui ☐ non ☐ prévu ? Si oui Préciser :

Si oui, en rapport avec l'histologie à cellules indépendantes ? ☐ oui ☐ non ☐

Si oui préciser :

Gastrectomie ☐ oui ☐ non ☐ ☐ Totale ☐ ☐ Partielle ☐

Curage ☐ oui ☐ non ☐ Si oui, étendue (D1, D1.5, D2, D3)

Oesophagectomie ☐ oui ☐ non ☐ ☐ Transthoracique ☐ ☐ Transhiatale ☐

Anastomose ☐ Intrathoracique basse ☐ ☐ Intrathoracique haute ☐ ☐ Cervicale ☐

Curage ☐ Curage abdominal ☐ ☐ Curage thoracique ☐ ☐ Curage cervical ☐

Oesogastrectomie totale ☐ oui ☐ non ☐

Autre geste associé ☐ oui ☐ non ☐ Si oui, préciser :

Traitement par CHIP peropératoire ☐ oui ☐ non ☐ Si oui, préciser type, dose :

Nombre de jours d'hospitalisation (J0 = date intervention):

Complications précoces (\leq à 30 jours) ☐ oui ☐ non ☐

Décès ☐ oui ☐ non ☐ (Prendre en compte uniquement les complications ayant allongé la durée de séjour)
Préciser :

Morbidité chirurgicale ☐ oui ☐ non ☐ Morbidité médicale ☐ oui ☐ non ☐

☐ Clavien I : Complications mineures, de résolution rapide et/ou spontanée

Préciser :

☐ Clavien II : Complications mettant potentiellement en jeu le pronostic vital et nécessitant

☐ 2a un traitement médical

☐ 2b un traitement chirurgical ou une procédure thérapeutique invasive

Préciser :

☐ Clavien III : Complications responsables d'une invalidité ou nécessitant une résection d'organe

Préciser :

☐ *Clavien IV* : Complication entraînant le décès.

Préciser :

Complications tardives (>30 et ≤à 60 jours) ☐ oui ☐ non ☐

Décès ☐ oui ☐ non ☐

Préciser :

Morbidité chirurgicale ☐ oui ☐ non ☐

Morbidité médicale ☐ oui ☐ non ☐

Préciser :

☐ *Clavien I* : Complications mineures, de résolution rapide et/ou spontanée

Préciser :

☐ *Clavien II* : Complications mettant potentiellement en jeu le pronostic vital et nécessitant

☐ 2a un traitement médical

☐ 2b un traitement chirurgical ou une procédure thérapeutique invasive

Préciser :

☐ *Clavien III* : Complications responsables d'une invalidité ou nécessitant une résection d'organe

Préciser :

☐ *Clavien IV* : Complication entraînant le décès.

Préciser :

2.3. Traitement adjuvant ☐ oui ☐ non ☐

Radiothérapie ☐ oui ☐ non ☐

Dose de radiothérapie (Gy) :

Chimiothérapie ☐ oui ☐ non ☐

Nombre de cycles :

Protocole de chimiothérapie :

Date de début jj/mm/aaaa

Date de fin jj/mm/aaaa

Tolérance (cf. classification NCI-CTAE Version 2):

Bonne (toutes les toxicités sont de grade I ou II)

☐ oui ☐ non ☐

Mauvaise : au moins une toxicité de grade III ou IV

☐ oui ☐ non ☐

Si oui préciser :

Traitement par CHIP post opératoire

☐ oui ☐ non ☐

Si oui, préciser type, dose :

**2.4. Traitement par chimio (radio) thérapie à visée exclusive
(Pas de résection chirurgicale du primitif)**

☐ oui ☐ non ☐

● Radiothérapie ☐ oui ☐ non ☐

Dose de radiothérapie (Gy) :

● Chimiothérapie de première ligne ☐ oui ☐ non ☐

Nombre total de cycles :

Protocole de chimiothérapie :

Date de début jj/mm/aaaa

Date de fin jj/mm/aaaa

Tolérance (cf. classification NCI-CTAE Version 2):

Bonne (toutes les toxicités sont de grade I ou II)

☐ oui ☐ non ☐

Mauvaise : au moins une toxicité de grade III ou IV

☐ oui ☐ non ☐

Si oui préciser :

Meilleure réponse morphologique obtenue si évaluée :

Réponse complète	Régression > 30%	Stabilisation (Régression <30% ou augmentation < 20%)	Progression (Augmentation ≥ 20%)
---------------------	---------------------	--	-------------------------------------

Date de la progression ayant amené à un changement de traitement :

- Passage à une 2ème ligne ☐ oui ☐ non ☐

Préciser type de traitement, doses, durée :

Meilleure réponse morphologique obtenue si évaluée:

Réponse complète	Régression > 30%	Stabilisation (Régression <30% ou augmentation < 20%)	Progression (Augmentation ≥ 20%)
---------------------	---------------------	--	-------------------------------------

Date de la progression ayant amené à un changement de traitement :

- Passage à une 3ème ligne ☐ oui ☐ non ☐

Préciser type de traitement, doses, durée :

Meilleure réponse morphologique obtenue si évaluée:

Réponse complète	Régression > 30%	Stabilisation (Régression <30% ou augmentation < 20%)	Progression (Augmentation ≥ 20%)
---------------------	---------------------	--	-------------------------------------

Date de la progression ayant amené à un changement de traitement :

Commentaires éventuels (pauses thérapeutiques, évènements, autres lignes de traitement etc...) :

-
-
-

Partie 3 Anatomopathologie (si patient réséqué, sinon passer à la Partie 4)

pT pN pM

Marge proximale envahie ☐ oui ☐ non ☐ Marge distale envahie ☐ oui ☐ non ☐

Marge latérale envahie ☐ oui ☐ non ☐

Contingent à cellules indépendantes ☐ oui ☐ non ☐

Minoritaire (<50%) ☐ oui ☐ non ☐ Majoritaire (≥ à 50%) ☐ oui ☐ non ☐

Pourcentage en clair %

Le terme « linite » est-il utilisé pour décrire la lésion en anatomopathologie ? ☐ oui ☐ non ☐

Différenciation :

☐ Peu ☐ Moyennement ☐ Bien ☐ Non précisé

Nombre de ganglions analysés : Nombre de ganglions envahis :

Uniquement pour les localisations gastriques :

Classification OMS 2000 :

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Adénocarcinome tubuleux | <input type="checkbox"/> Carcinome épidermoïde |
| <input type="checkbox"/> Adénocarcinome papillaire | <input type="checkbox"/> Carcinome à petites cellules |
| <input type="checkbox"/> Adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux) | <input type="checkbox"/> Carcinome indifférencié |
| <input type="checkbox"/> ADCI (cellules en bague à châton) | <input type="checkbox"/> Autre |
| <input type="checkbox"/> Carcinome adéno-squameux | |

Classification de Lauren :

- ☐ Forme intestinale (ADC tubuleux ou villositaire bien différencié)
- ☐ Forme diffuse, moins différenciée, infiltrante, comprenant notamment le ADCI
- ☐ Forme mixte ou inclassable

Grade de régression tumorale (Si traitement néoadjuvant cf. annexes) :

TRG1 TRG2 TRG3 TRG4 TRG5

Résection :

R0 R1 R2

► **NB : Joindre une copie du compte rendu d'anatomopathologie +++**

Partie 4 Suivi : Récupérer absolument des dernières nouvelles précises datant de moins de 6 mois.

Date dernières nouvelles (jj/mm/aaaa) :

Poursuite évolutive oui non Récidive oui non

Si oui, date (jj/mm/aaaa)

Site de première récidive :

• Locorégionale (Récidive anastomotique ou sur site opératoire) oui non

• A distance oui non

Métastase hépatique Autres sites extra abdominaux Adénopathies à distance

Péritonéale oui non

• Mixte (Locorégionale et à distance) oui non

Traitement : oui non

Préciser le type de traitement en première ligne, doses, durée :

Passage à une 2ème ligne oui non

Préciser type de traitement, doses, durée :

Passage à une 3ème ligne oui non

Préciser type de traitement, doses, durée :

Décès	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Date décès (jj/mm/aaaa) :	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Décès dû au cancer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Décès intercurrent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Si décès intercurrent, préciser <input type="text"/>				

ANNEXE IV: Classification des complications postopératoires selon Dindo et Clavien:

Grade	Définition
Grade I	Tout écart par rapport au cours normal postopératoire sans nécessité d'un traitement pharmacologique, chirurgical, endoscopique ou d'une intervention radiologique. Les schémas thérapeutiques admis sont les suivants: médicaments comme antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et physiothérapie. Ce grade comprend également les abcès de parois ouverts et évacués au lit du patient.
Grade II	Nécessite un traitement pharmacologique autre que ceux cités pour les complications de grade I. Les transfusions sanguines et la nutrition parentérale totale sont également incluses
Grade III	Nécessite une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique
- IIIa	Intervention sans anesthésie générale
- IIIb	Intervention sous anesthésie générale
Grade IV	Survenue d'une complication menaçant le pronostic vital (incluant les complications du système nerveux central) et nécessitant une prise en charge en unité de soins intensifs.
- IVa	Défaillance d'un seul organe (incluant la dialyse)
- IVb	Défaillance multiviscérale
Grade V	Décès du patient

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Contexte: Le mauvais pronostic des adénocarcinomes gastriques à cellules indépendantes (ADCI) reste discuté et la potentielle chimiorésistance de ce type histologique, évoquée par certains travaux, remet en question l'utilité d'une chimiothérapie péri-opératoire pour ces tumeurs.

Objectifs: Evaluer l'impact sur la survie, du type histologique ADCI, chez des patients opérés d'un adénocarcinome gastrique et identifier si les facteurs pronostiques indépendants, incluant la réalisation d'une chimiothérapie péri-opératoire, diffèrent entre les tumeurs ADCI et non-ADCI.

Méthodes: 1799 patients consécutifs opérés d'un adénocarcinome gastrique entre 1997 et 2010 dans 19 centres français ont été inclus dans cette étude multicentrique rétrospective. Un curage ganglionnaire de type D2 modifié (D1,5) était réalisé pour les tumeurs du fundus et de type D2 était réalisé pour les tumeurs antro-pyloriques. Le diagnostic d'ADCI reposait sur la présence, sur la pièce, de cellules tumorales isolées contenant de la mucine.

Résultats: Une gastrectomie totale était réalisée chez 979 (54,4%) patients. Une tumeur de type ADCI a été diagnostiquée chez 899 (50%) patients. Les patients ayant un ADCI étaient plus fréquemment des femmes, d'âge jeune, dénutris, avec un score ASA plus faible et une tumeur plus évoluée que les patients présentant une tumeur non-ADCI. La survie médiane des patients non-ADCI était de 51 mois contre 26 mois pour les patients ADCI ($p < 0,001$). En analyse multivariée, le type histologique ADCI restait un facteur indépendant de mauvais pronostic ($HR=1,182$). Les facteurs pronostiques propres au type histologique ADCI, non retrouvés dans le groupe non-ADCI, étaient un âge supérieur à 60 ans, un aspect de linitis, et l'envahissement d'organes adjacents à l'estomac. A l'inverse des tumeurs non-ADCI, le fait de recevoir une chimiothérapie pré- ou postopératoire n'influait pas significativement la survie globale des patients opérés d'un ADCI.

Conclusion: Le type histologique ADCI est de mauvais pronostic, possède ses facteurs pronostiques propres et semble peu sensible aux chimiothérapies périopératoires. Les tumeurs ADCI et non-ADCI devraient donc être considérées comme des entités distinctes dans les futurs essais thérapeutiques.

IS SIGNET-RING CELL CARCINOMA A SPECIFIC ENTITY AMONG GASTRIC CANCERS ?

Background: Specific prognosis and chemoresistance of signet-ring cell (SRC) gastric adenocarcinoma have been reported and debated, questioning utility of perioperative chemotherapy for these tumors.

Objective: To assess the impact of SRC on survival in resected gastric adenocarcinoma and to assess if prognostic factors of SRC and Non-SRC adenocarcinoma including the use of perioperative chemotherapies do differ.

Methods: 1799 adenocarcinoma consecutively treated from 1997 to 2010 in 19 French centers by subtotal or total gastrectomy were included in a retrospective study. A D2 lymphadenectomy was performed for antro-pyloric tumors and a modified D2 for upper tumors. The diagnosis of SRC was based on the presence, on resected specimen, of isolated carcinoma cells containing mucin.

Results: A total gastrectomy was performed in 979 (54,4%) patients. SRC type was diagnosed in 899 (50%) patients. Patients with SRC tumor were more frequently female, younger, malnourished, with lower ASA score and had more extended tumors than Non-SRC patients. Median survival in patients with Non-SRC carcinoma was of 51 months compared to 26 months in patients with SRC carcinoma ($p < 0.001$). At multivariate analysis, SRC type remained an independent adverse prognostic factor ($HR=1.182$). The specific prognostic factors in SRC subgroup, lacking in Non-SRC, were age > 60 years, linitis and involvement of adjacent organs. Contrary to Non-SRC tumors, pre and postoperative chemotherapies did not significantly impact survival of resected SRC adenocarcinoma.

Conclusion: SRC-type exhibit worse prognosis, its own prognostic factors and seems poorly sensitive to perioperative chemotherapies. Non-SRC and SRC adenocarcinoma should be considered as different entities in future therapeutic trials.

DIPLOME de Docteur en Médecine - SPECIALITE: Chirurgie Générale et Digestive

MOTS-CLES: Adénocarcinome gastrique; cellules indépendantes; chimiothérapie; chirurgie; pronostic

KEY WORDS: Gastric adenocarcinoma; signet-ring cell; chemotherapy; surgery; prognosis

Service de Chirurgie Générale et Digestive, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris

Université Paris 5 - Faculté de Médecine Paris Descartes, 12 rue de l'Ecole de Médecine, 75006 Paris